

**Morphometrische und proliferationskinetische
Untersuchungen
an kindlichen Dünndarmbiopsien
bei Glutenenteropathie**

Franz Ditlmann

1977

Aus dem Pathologischen Institut der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. M. Eder

Morphometrische und proliferationskinetische Untersuchungen
an kindlichen Dünndarmbiopsien bei Glutenenteropathie.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Franz Ditzlmann

aus München

1977

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. U. Löhrs
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. M. Eder
Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

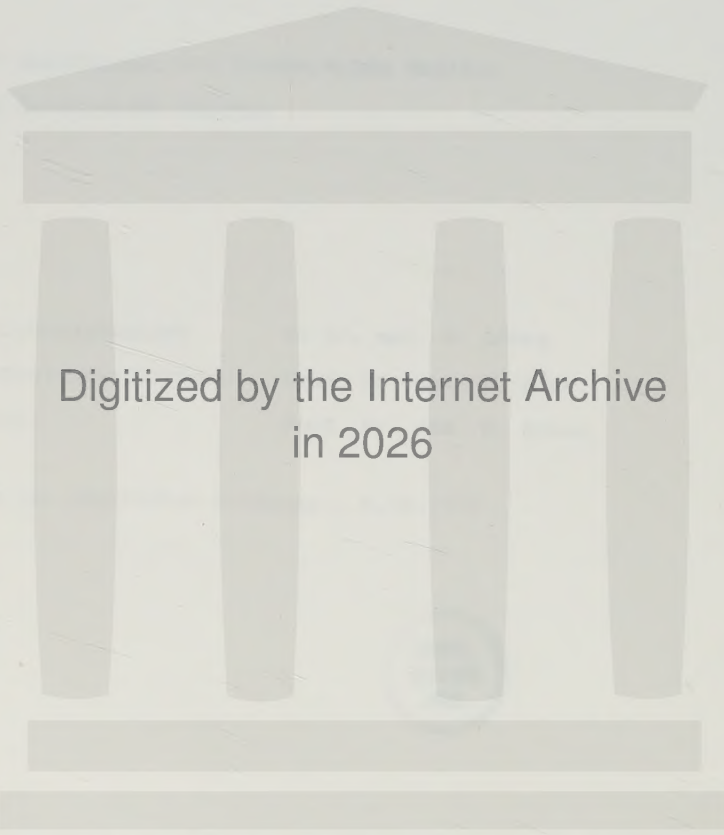
Tag der mündlichen Prüfung: 4.10.1977



Inhalt

	Seite
I. Einleitung	1
II. Entwicklungsgeschichte und -theorien	2
III. Die Familie	3
IV. Sozialeisation bei Kindern	4
V. Erziehungsformen	5
VI. Erziehungsstile	6

Meinen Eltern in Dankbarkeit



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555626_0049

Inhalt

	Seite
I. Einleitung	1
II. Untersuchungsgut und -methodik	5
III. Ergebnisse	11
IV. Besprechung der Ergebnisse	30
V. Zusammenfassung	41
VI. Literaturverzeichnis	44

I. Einleitung

=====

Die glutensensitive Enteropathie des Kindes, auch Cöliakie oder 'Herter-Heubnersche Erkrankung' genannt, gehört zu den klassischen Ursachen des Malabsorptionssyndroms. Die Krankheit beginnt meist im zweiten Lebenshalbjahr, kann aber auch später einsetzen. Das klinische Bild ist durch die folgenden Kardinalsymptome gekennzeichnet (vgl. FANCONI, 1972): 1. Massige Stühle mit hohem Gehalt an Fett und unverdauten Kohlenhydraten, 2. das große schwappende Abdomen und 3. eine depressive Verstimmung. Diese und eine Reihe weiterer Symptome werden erklärt durch die Resorptionsstörung für Fettsäuren, Kohlenhydrate, Vitamine, Spurenelemente, Elektrolyte und Flüssigkeit.

Nachdem bereits ANDERSEN (1947) und SHELDON (1949) erkannt hatten, daß die auslösende Ursache der Erkrankung im Weizenmehl verborgen sein müsse, konnten DICKE, WEIJERS und VAN DE KAMER (1953) das sogenannte Gliadin, einen alkohollöslichen Bestandteil des wasserunlöslichen Klebereiweißes Gluten, als den eigentlichen toxischen Faktor isolieren. Gluten kommt in allen Getreidearten außer Reis und Mais vor.

Unklarheit bestand zunächst über die morphologischen Veränderungen an der Dünndarmschleimhaut bei der Glutenenteropathie. Mit der Einführung der Dünndarmbiopsie (ROYER, MAZURE, 1955; SHINER, 1956) wurde die entscheidende Voraussetzung zur systematischen Erforschung der Dünndarmschleimhaut-Veränderungen geschaffen. Die bis dahin umstrittene Zottenatrophie konnte auf Grund eingehender Untersuchungen (DONIACH, SHINER, 1957; RUBIN et al., 1960b) als konstantes morphologisches Merkmal verifiziert werden. Weiterhin wurden lichtmikroskopische, elektronenoptische und histochemische Untersuchungen ermöglicht, die seit nunmehr zwanzig Jahren zur Erforschung der Glutenenteropathie beigetragen haben. Dabei hat sich auch gezeigt, daß die Cöliakie des Kindes und die einheimische Sprue des Erwachsenen ein Krankheitsbild mit unterschiedlicher Altersmanifestation darstellen.

Neben Einzelübersichten (RIECKEN, 1970a; VOGEL, 1972; TRIER, 1971) bietet das Protokoll des 'Second International Symposium on Celiac disease' einen ausführlichen Überblick über den neue-

ren Stand der Forschung (vgl. hierzu HEKKENS, 1974).

Die normale Dünndarmschleimhaut zeigt eine deutliche zonale Gliederung. Dabei werden die von einem einschichtigen, hochprismatischen Epithel bedeckten bzw. ausgekleideten Zotten und Lieberkühn'schen Krypten in mehrere Kompartimente unterteilt. Nachdem bereits BIZZOZERO (1892) auf Grund der Lokalisation von Zellteilungsfiguren zu einer grundsätzlich richtigen Erkenntnis über die Zellregeneration an der Dünndarmschleimhaut gekommen war, haben tierexperimentelle Untersuchungen mit Hilfe der Histoautoradiographie genauere Einblicke ermöglicht. Demnach können in der Krypte und auf der Zotte die folgenden Epithel-Kompartimente unterschieden werden (vgl. CLEAVER, 1967 und Abb. 1 auf Seite 3):

1.) Die Regenerationszone oder die sogenannte 'growth fraction', in der die langsam proliferierenden Zellen am Kryptengrund mit den Paneth'schen Körnerzellen eine Untergruppe, das Stammzellen-Kompartiment, bilden. In dieser Region finden sich die meist aus dem Reihenverband herausgelösten, ins Lumen gedrängten Zellteilungsfiguren. In Analogie zum hämatopoetischen System führte BOOTH (1970) für diese regenerationsfähigen Epithel-Zellen die Bezeichnung 'enteroblast' ein.

2.) Die Zone der Zellreifung und -differenzierung. Die Zellen dieses Kompartiments haben ihre Teilungsfähigkeit eingebüßt.

3.) Die Zone des funktionierenden, resorptionsfähigen Epithels, gebildet von den 'Enterocyten' auf der Zotte. Hierzu ist auch die Extrusionszone an der Zottenspitze zu rechnen, an der die Epithelzellen in das Darmlumen abgestoßen werden.

Die typische Epithelzelle des Dünndarms ist die Saumzelle, so genannt wegen des in ihrer differenzierten Form ausgebildeten Bürstensaums. Eingestreut in die Zellreihen der Lieberkühn'schen Krypte und der Zotte liegen schleimbildende Becherzellen und interzellulär Entzündungszellen. Die 'basalgekörnnten', endokrinen Zellen werden hauptsächlich in der Krypte, die Paneth'schen Körnerzellen vorwiegend am Kryptengrund gefunden.

Zwischen der Regenerations- und der Extrusionszone besteht ein ständiger Zellfluß. Das Epithel der Dünndarmschleimhaut stellt ein hochaktives Wechselgewebe dar, in dem zwischen dem Zellverlust an der Schleimhaut-Oberfläche und der Zellregeneration in den Krypten ein Fließgleichgewicht besteht.

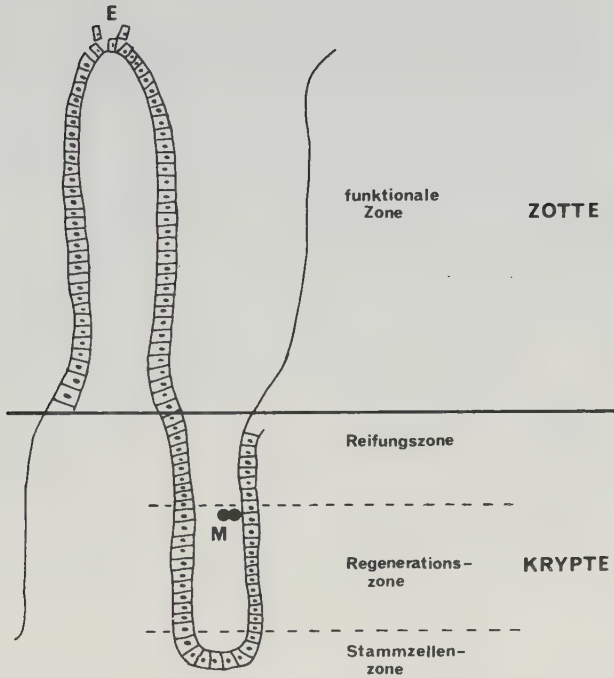


Abb. 1 Schematischer Ausschnitt der normalen Dünndarm-
schleimhaut. E = Extrusionszone, M = Mitose.
(vgl. hierzu Seite 2)

Bei den Untersuchungen der morphologischen Veränderungen an der Dünndarm-Schleimhaut bei der Glutenenteropathie sind autoradiographische in-vivo-Beobachtungen nicht möglich, da sich der Einsatz dieser Methode beim Menschen verbietet und eine tierexperimentelle Reproduktion der Glutenenteropathie bisher nicht gelungen ist. Deshalb ist man auf indirekte, hauptsächlich morphometrische Verfahren angewiesen. Nicht zuletzt aus diesem Grund bestehen in Bezug auf die charakteristischen Veränderungen an der Dünndarm-Schleimhaut bei der Glutenenteropathie noch zahlreiche Widersprüche und Unklarheiten.

In den vorliegenden Untersuchungen wurde eine Charakterisierung und Einteilung der Schleimhautbefunde bei der Glutenenteropathie angestrebt. Insbesondere wurde versucht, durch morphometrische Methoden die proliferationskinetischen Veränderungen aufzuschlüsseln und so einen Beitrag zur Frage der formalen Pathogenese der Dünndarmschleimhaut-Veränderungen und der bei ihrer Entstehung gestörten Regulationen zu liefern. Durch eine Auswertung von wiederholten Kontrollbiopsien bei Kindern mit Glutenenteropathie wurde ferner geprüft, wann bei üblicher Therapie mit einer Normalisierung des histologischen Befunds gerechnet werden kann.

II. Untersuchungsgut und -methodik

=====

Für die Untersuchungen standen 99 Biopsien zur Verfügung. Die Gewebeproben stammen ausschließlich von Kindern mit einem Durchschnittsalter von 25 - 18 Monaten. Sie wurden in den Jahren 1969 bis -75 dem Pathologischen Institut der Universität in München zur histologischen Begutachtung vorgelegt. Lediglich zwei Biopsien stammten von einer Erwachsenen, der Mutter eines ebenfalls an Cöliakie erkrankten Säuglings (familiärer Fall), und wurden bei den Verlaufsuntersuchungen gesondert behandelt. Die Gewebeproben waren mit der Watson-Kapsel (pädiatrische Modifikation) aus dem distalen Duodenum und aus dem oberen Jejunum unmittelbar distal des Treitz'schen Bandes gewonnen worden.

Die unmittelbar nach Entnahme in 10% Formalin gebrachten Schleimhautproben wurden 24 Stunden fixiert und dann zur Herstellung von 5 μ dicken, die Schleimhautoberfläche möglichst senkrecht treffenden Serienschnitten orientiert in Paraffin eingebettet. Von jedem Schnitt wurden HE- und PAS-Färbungen hergestellt.

18 Präparate wurden außerdem in gepufferter (Sörensen-Puffer pH 7,2) 6,25%iger Glutaraldehydlösung 30 bis 120 Minuten fixiert. Anschließend wurden diese Gewebeproben mit gepufferter, 0,2 M Rohrzuckerlösung (Sörensen-Puffer pH 7,0) gründlich für mindestens 16 Stunden gewaschen und in üblicher Weise in Epon eingebettet. Von den Gewebseblöcken wurden Semidünnschnitte (1 μ) hergestellt und für 5 bis 30 Minuten bei 60°C mit Azur II-Lösung gefärbt (vgl. RICHARDSON, JANETT, FINKE, 1960).

Von 17 Präparaten wurden, um Kryptenquerschnitte zu erhalten, 5 μ dicke, sogenannte Tangentialschnitte angefertigt und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

Bei der Auswertung wurden nur Krypten und Zotten berücksichtigt, die in ganzer Länge erkennbar waren. Zur Erkennung des Kryptengrunds dienten die Paneth'schen Körnerzellen, die Zottenspitze wurde an der Extrusionszone identifiziert. Sorgfältig wurde auf die Vermeidung von Doppelmessungen geachtet.

Für die Klassifizierung der Präparate war neben dem stereomikroskopischen Befund und dem histologischen Bild der durch

Messung festgestellte Zotten-Krypten-Quotient ein wesentliches Kriterium. Es wurden vier Schweregrade der Schleimhautschädigung unterschieden: Die 'Normalfälle' ('N'), die partiellen Zotten-Atrophien (PZA), die subtotalen Zotten-Atrophien (STZA) und die totalen Zotten-Atrophien (TZA). Stereomikroskopisch wurden finger- bis angedeutet blattförmige Zotten als 'normal', blatt- bis windungsartige als partielle, hirnwindungsartige als subtotale Zotten-Atrophien eingestuft. Eine flache Schleimhautoberfläche mit einsehbaren Kryptenmündungen galt als totale Z.A. Bezüglich der 'Normalfälle', auch Kontrollserie genannt, sei angemerkt, daß das Material nicht von völlig gesunden Patienten stammte, sondern im Rahmen einer klinischen Durchuntersuchung, z.T. auch zum Ausschluß einer Glutenenteropathie, gewonnen worden war.

Es wurden Zellzählungen und Messungen mit dem Leitz-Okularmikrometer (10x) durchgeführt.

Durch Zählung wurden ermittelt:

- 1.) Die mittlere Gesamtzellzahl des Kryptenlängsschnitts und des Kryptenquerschnitts, d.h. alle im Reihenverband liegenden Saum-, Becher-, Paneth- und basalkörnten Zellen. Nicht enthalten sind im Kryptenlumen liegende Zellen, sowie Zellfragmente und Zellen in Mitose. Bei den Kryptenquerschnitten wurden nur annähernd kreisrunde Schnitte, die keine Paneth'schen Körnerzellen enthielten, berücksichtigt.
- 2.) Die Anzahl der Mitosen. Hier wurden nur eindeutig erkennbare Zellteilungsfiguren registriert, solche der frühen Pro- und späten Telophase ausgelassen.
- 3.) Der absolute Mitose-Index, im folgenden als 'M.I.-abs' abgekürzt, der definiert ist als die Häufigkeit von Mitosen bezogen auf die mittlere Gesamtzellzahl des Kryptenlängsschnitts.
- 4.) Der korrigierte Mitose-Index, 'M.I.-corr-', d.h. die Anzahl von Mitosen bezogen auf die mittlere Gesamtzellzahl der Regenerationszone. Zur Bestimmung der Größe der Regenerationszone kamen zwei Verfahren zur Anwendung. Zunächst wurde in jeder Krypte, in der mindestens eine Mitose gut erkennbar war, die Gesamtzellzahl unterhalb der höchstgelegenen Mitose über dem Kryptengrund

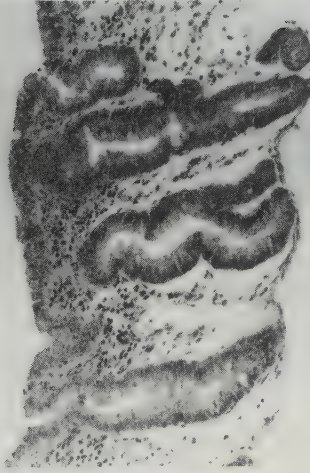
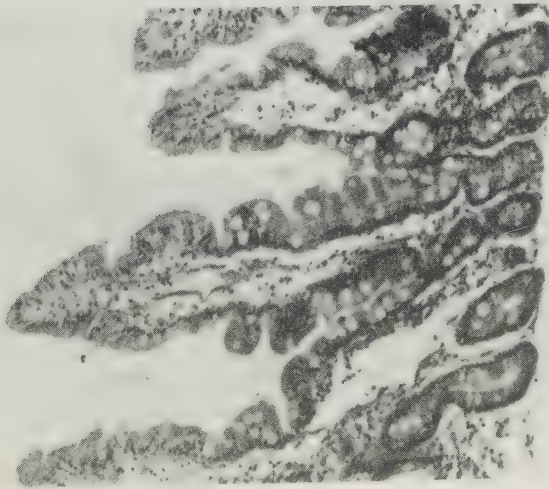


Abb. 2, 3: Querschnitt durch eine normale und eine total zottenatrophische
Dünndarmschleimhaut. (HE-Färbung, Vergrößerung 125 x)

festgehalten und daraus für jeden Fall die mittlere Zellzahl der Regenerationszone errechnet. Parallel dazu wurde durch Messung der Abstand der höchstgelegenen Mitose vom Kryptengrund zur Gesamtlänge der Krypte in Beziehung gesetzt. Aus den Mittelwerten der durch Zählung und Messung bestimmten höchsten Mitosen wurden für jede Fallserie die Grenzlinien zwischen Regenerations- und Reifungskompartiment gezogen. Dabei wurde von der Annahme ausgegangen, daß die mittlere Höhe der höchsten Mitose bei einer genügenden Anzahl von Messungen etwa die obere Grenze der Regenerationszone angibt.

In einem zweiten Verfahren wurden die Positionen aller Mitosen einer Krypte in einer einheitlichen, genauen Skizze auf Millimeterpapier fixiert. Hierbei diente jeweils die linke Zellsäule der Krypte als Höhen-Maßstab. Die Gesamtzellzahl einer Zellsäule wurde ebenfalls in die zugehörige Skizze übertragen. Daraus konnten in einem Verfahren nach WRIGHT et al. (1973) sogenannte Mitose-Verteilungs-Diagramme für jede Fallserie konstruiert werden, indem die Positionen aller Mitosen als Quotienten aus der Zellzahl zwischen Mitose und Kryptengrund und der ganzen Zellsäule formuliert und in eine Standardkrypte für die jeweilige Fallserie übertragen wurden. Diese Standardkrypte, die in der Größe der mittleren Gesamtzellzahl aller Krypten einer Fallserie entsprach, wurde in zehn Klassen unterteilt. Für jede Klasse wurde der absolute Mitose-Index errechnet und in das Diagramm eingetragen. Daraus konnte die Mitose-Verteilungs-Kurve konstruiert werden. Die Grenze zwischen Regenerations- und Reifungskompartiment wurde dort gezogen, wo der Mitose-Index auf 50% seines Maximalwertes abgesunken war (CAIRNIE et al., 1965a; CLEAVER, 1967).

Aus den Mitose-Verteilungs-Diagrammen ließen sich einige weitere proliferationskinetische Parameter ableiten. Die Zellproduktionsrate durch Zellteilung wurde nach folgender Formel aus den Diagrammen entwickelt (vgl. WRIGHT, 1973):

$$k_b = \frac{M.I.}{T_m}$$

k_b = Zellproduktionsrate; M.I. = Mitose-Index der jeweiligen Zellposition; T_m = Dauer der Mitose. Hierfür wurde ein Wert von 1 (0,75 und 1,5) Stunde angenommen. Ferner wurde vorausgesetzt,

daß die Mitose-Dauer bei der 'normalen' und der flachen Schleimhaut nicht unterschiedlich lang ist.

Für jede Zellposition wurde k_b errechnet, aus der Addition der Werte konnte die 'kumulative Zellproduktionsrate' konstruiert werden.

Die Zeitspanne, die eine Zelle zum Durchwandern der einzelnen Krypten-Kompartimente benötigt, die Durchgangszeit oder sog. 'transit time', wurde bestimmt, indem für jede Zellposition der reziproke Wert der kumulativen Zellproduktionsrate festgehalten und daraus die Summe für jedes Kompartiment errechnet wurde. Hierbei mußten innerhalb der Regenerationszone die langsam proliferierenden Stamm-Zellen am Kryptengrund ausgesondert werden, um die erheblichen Schwankungen infolge der dort äußerst geringen kumulativen Zellproduktionsrate zu vermeiden. Dem Stamm-Zellen-Kompartiment wurden alle Zellpositionen mit einer Durchgangszeit von mehr als 10 Stunden zugerechnet.

Um die Zellwanderungsgeschwindigkeit pro Stunde zu ermitteln, wurde die Zellzahl eines Kompartiments durch die zugehörige Durchgangszeit dividiert.

Abschließend sei darauf hingewiesen, daß bei den meisten der unter 4). genannten Berechnungen die subtotalen Zotten-Atrophien und die totalen Zotten-Atrophien zusammengefaßt und der Kontrollserie vergleichend gegenübergestellt wurden.

Ferner wurden gezählt:

5.) die Becher-, Paneth'schen Körner- und die 'basalgekörnnten', endokrinen Zellen. Die Auszählung der Becher- und Panethzellen erfolgte an Paraffinschnitten, wobei jeweils nur die Zellkerne gezählt wurden. Die 'basalgekörnnten' Zellen wurden an den Semidünnschnitten bei 1000facher Vergrößerung bestimmt. Bei den Semidünnschnitten mußten auch längsovale Kryptenanschnitte berücksichtigt werden, die Panethzell-Region und die Kryptenmündung wurden dabei ausgespart.

6.) die entzündlichen Zellen des Oberflächenepithels und des Interstitiums. Dabei wurden die Plasmazellen im Interstitium gesondert notiert. Es wurde ein Leitz-Zählnetz bei 1000x Vergrößerung verwendet. Pro Präparat wurden 180 ± 90 Flächennetzeinheiten ausgezählt. Epithelanschnitte und nicht entzündliche

Zellen wurden ausgesondert. Zur Kontrolle der Plasmazell-Zählung an Paraffinschnitten wurden bei den totalen Zotten-Atrophien die Semidünnschnitte der gleichen Präparate herangezogen, da bei ihnen die Identifizierung einfacher war. Bei den totalen Zotten-Atrophien wurde das Zählnetz vor allem auf die oberflächennahen Bereiche der lamina propria gelegt. Für die Zellzählung im Oberflächenepithel wurden nur eindeutig erkennbare Entzündungszellen, die die Basalmembran des Epithels durchdrungen hatten und mit diesem in etwa in einer mikroskopischen Ebene lagen, erfaßt. Bei den 'Normfällen' bis hin zu den subtotalen Zotten-Atrophien wurden jeweils mindestens drei Zotten-Epithelreihen von der Basis bis zur Spitze ausgezählt, bei den totalen Zotten-Atrophien jeweils 30 Epithelzellen an mindestens drei Stellen.

Durch Messung mit dem Leitz-Okularmikrometer (10x) wurden die folgenden Werte bestimmt:

7). Der Abstand der höchsten Mitose vom Kryptengrund (s. unter Ziffer 4).

8). Die mittlere Gesamtlänge der Krypten für jede Fallserie.

9). Die mittlere Kryptenbreite am unteren und oberen Drittel-punkt der Krypte.

10). Die Zottenlänge und -breite an der Basis.

11). Die Höhe des Zottenepithels an der Basis und neben der Extrusionszone an der Spitze (bei flacher Schleimhaut mindestens fünf Messungen pro Präparat).

Zur statistischen Signifikanzprüfung der Mittelwertunterschiede wurde der 't-Test' nach 'Student' (vgl. CAVALLI-SFORZA, 1964) herangezogen.

Die Berechnungen erfolgten an einem Olivetti-Tisch-Computer 'Programma 101'.

III. Ergebnisse

=====

Insgesamt wurden 99 Biopsien von 74 Patienten ausgewertet. Bei 54 Patienten handelte es sich um einmalige Gewebsentnahmen, 20 lieferten je zwei bis drei Biopsien im Rahmen von Verlaufsuntersuchungen bei gesicherter Cöliakie. 35 Biopsien konnten als 'Normalfälle' ('N') eingestuft werden, 11 als partielle Zotten-Atrophien (PZA), 9 als subtotale (STZA) und 24 als totale Zotten-Atrophien (TZA). Die restlichen 20 Biopsien wurden nur bei den Verlaufsuntersuchungen berücksichtigt.

Die mikroskopisch erkennbare Umgestaltung der normalen Dünndarmschleimhaut bei der Glutenenteropathie über die partielle, subtotale bis zur totalen Zotten-Atrophie ließ sich durch die quantitative Auswertung verifizieren: Wie aus Tabelle 1 (Seite 12) hervorgeht, ergab sich in der normalen kindlichen Dünndarmschleimhaut eine mittlere Gesamtzellzahl von 67 Zellen pro Kryptenlängsschnitt, die bei der totalen Zotten-Atrophie um mehr als 100% auf 141 Zellen zunahm. Dementsprechend konnte auch durch Messung eine Verlängerung der Krypte von normalerweise durchschnittlich $154 \pm 34\mu$ auf $374 \pm 67\mu$ nachgewiesen werden. Dabei zeigte sich, daß bezüglich der mittleren Kryptentiefe zwischen der subtotalen und der totalen Zotten-Atrophie kein nennenswerter Unterschied besteht. Die Unterschiede in den genannten Meßwerten sind zwischen den 'Normalfällen' und der subtotalen, bzw. totalen Zotten-Atrophie statistisch signifikant ($p < 0,01$).

Weniger stark als die Kryptenlänge wuchs auch der Kryptendurchmesser. Hierbei wurde in der Kontrollserie ein Durchschnittswert von 49μ , bei den totalen Zotten-Atrophien von 56μ gemessen ($p < 0,01$).

Die Zellzählung an den Kryptenquerschnitten ergab für die 'Normalfälle' einen Mittelwert von 20, für die totalen Zotten-Atrophien von 26 Zellen ($p < 0,01$).

Das Produkt aus der mittleren Zellzahl des Kryptenquerschnitts und einer Zellsäule des Längsschnitts ergab die Gesamtzellzahl von 680 Zellen für die Normalkrypte und von 1820 Zellen für die totalen Zotten-Atrophien.

	>N< n = 35	PZA n = 11	STZA n = 9	TZA n = 24
mittl. Gesamtzellzahl e. Kryptenlängs- schnitts	67 ± 13 p < 0,01	89 ± 11 p < 0,01	139 ± 21	141 ± 18
Kryptenlänge in µ	154 ± 34 p < 0,01	241 ± 38 p < 0,01	376 ± 59	374 ± 67
Zottenlänge in µ	365 ± 85 p < 0,01	217 ± 48 p < 0,01	116 ± 38	—
mittl. Höhe d. Zotten bzw. Oberflächen- epithels in µ	27 ± 4 p < 0,05	23 ± 4	21 ± 4 p < 0,05	18 ± 3
Häufigkeit von Becherzellen in %	6,5 ± 3,4	6,9 ± 2,8	6,5 ± 2,5 p < 0,05	4,2 ± 1,9
Häufigkeit von Panethzellen in %	4,6 ± 3,7	4,5 ± 2	3,5 ± 1,6	3,1 ± 1

Tab. 1 Mittlere Meß- und Zählergebnisse von insgesamt 79 kindlichen Dünndarmbiopsien aus dem distalen Duodenum und proximalen Jejunum. ('N' = Normalfälle, PZA = partielle Zotten-Atrophie, STZA = subtotale Zotten-Atrophie, TZA = totale Zotten-Atrophie. - vgl. hierzu Seite 11 ff.)

Mit zunehmendem Schweregrad der Glutenschädigung ließ sich nicht nur eine Vergrößerung der Krypten, sondern auch eine Verkürzung und Verbreiterung der Zotten nachweisen. So betrug die mittlere Zottenlänge in der Kontrollserie $365 \pm 85\mu$, bei den partiellen Zotten-Atrophien noch $217 \pm 48\mu$ und fiel steil über $116 \pm 38\mu$ bei den subtotalen auf annähernd Null bei den totalen Zotten-Atrophien ab (vgl. Tab. 1 auf Seite 12 und Abb. 4 auf Seite 14). Gleichzeitig nahm der Zottendurchmesser an der Basis, von einem Kontrollwert von $45 \pm 14\mu$ über $62 \pm 22\mu$ bei den partiellen auf $89 \pm 34\mu$ bei den subtotalen Zotten-Atrophien zu. Die angegebenen Mittelwerte unterscheiden sich statistisch signifikant ('N'-PZA: $p < 0,01$; PZA - STZA: $p < 0,05$). Die angegebenen, die Zotten betreffenden Maße beziehen sich jeweils auf das durch die epitheliale Basalmembran begrenzte Stroma, um in die Messungen keine Schwankungen des Oberflächen-Epithels eingehen zu lassen, wie sie schon physiologischerweise im Bereich der Extrusionszone an der Zottenspitze vorkommen.

Durch Addition von Zottenlänge und Kryptentiefe ergab sich ein Maß für die gesamte Schleimhautdicke. Es zeigte sich, daß die gesamte mittlere Schleimhautdicke trotz des vollständigen Zottenschwunds nur um 27% geringer war als in der Kontrollserie (vgl. Abb. 4 auf Seite 14). Dieser Effekt kommt durch die starke Verlängerung der Krypten zustande.

Der durch Division der mittleren Längsmaße von Zotte und Krypte errechnete Zotten/Krypten-Quotient fiel von $2,4 \pm 0,76$ bei den 'Normalfällen' über $0,9 \pm 0,18$ (PZA) und $0,28 \pm 0,13$ (STZA) auf annähernd Null bei den totalen Zotten-Atrophien.

An den Zotten nahm auch die Epithelhöhe mit zunehmendem Schweregrad der Mucosaläsion ab. Wie Tab. 1 auf Seite 12 zeigt, kommt es zu einer Reduktion der mittleren Epithelhöhe von $26,7 \pm 3,8\mu$ bei der Kontrollserie über $23,2 \pm 3,8\mu$ bei den partiellen und $20,8 \pm 4,3\mu$ bei den subtotalen auf $17,8 \pm 3\mu$ bei den totalen Zotten-Atrophien. Dabei sind die Unterschiede zwischen den Mittelwerten für 'N' und PZA einerseits und für STZA und TZA andererseits jeweils statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Der absolute Mitose-Index, d.h., der prozentuale Anteil der Mitosen an der gesamten Kryptenpopulation (M.I.-abs-) stieg von $1,7 \pm 0,9\%$ bei der Kontrollserie auf $2,4 \pm 1,2\%$ bei den partiell-

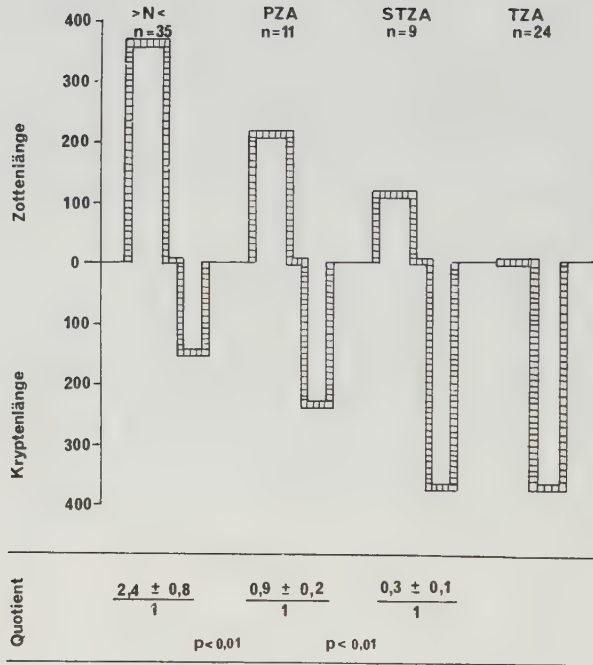


Abb. 4 Maßstabgerechte Darstellung der Zotten- und Kryptenlängen im distalen Duodenum und proximalen Jejunum aufgrund von Messungen an insgesamt 79 kindlichen Dünndarmbiopsien. Darunter der jeweils zugehörige mittlere Zotten-Krypten Quotient. (Längenmaß in μ).

len, $3,3 \pm 0,8\%$ bei den subtotalen und $3 \pm 1\%$ bei den totalen Zotten-Atrophien. Dabei war der Unterschied zwischen den Werten für die normale Schleimhaut und die partiellen Zotten-Atrophien bereits signifikant ($p < 0,05$).

Der korrigierte Mitose-Index (M.I.-corr-), d.h., der prozentuale Anteil der Mitosen an der Regenerationspopulation, wurde nach zwei Verfahren ermittelt. Das erste bestand im wesentlichen darin, die obere Grenze der Regenerationszone an der Stelle der höchstgelegenen Mitose zu ziehen und dann für jede Krypte den korrigierten Mitose-Index und daraus den Mittelwert zu errechnen. Im zweiten Verfahren wurden zunächst Mitose-Verteilungs-Diagramme aller Mitosen konstruiert und da an diesen die Grenze dort abgelesen, wo der absolute Mitose-Index für eine Zellposition auf 50% seines Maximalwertes abgesunken war. Damit ergaben sich je nach angewandter Methode unterschiedliche Werte. Wie Tab. 2 auf Seite 16 zeigt, stieg der nach dem ersten Verfahren ermittelte korrigierte Mitose-Index von $3,9 \pm 2,2\%$ bei der Kontrollserie über $5 \pm 1,7\%$ bei den partiellen auf $5,9 \pm 0,9\%$ bei den subtotalen und $5,6 \pm 1,7\%$ bei den totalen Zotten-Atrophien an. Dabei ist der Unterschied zwischen den Mittelwerten für die Kontrollserie und die subtotalen bzw. totalen Zotten-Atrophien statistisch signifikant ($p < 0,01$). Der nach dem zweiten Verfahren errechnete korrigierte Mitose-Index nahm ebenfalls zu. Hier war der Ausgangswert 2,5% für die Kontrollserie, für die partiellen wurde der Wert von 4,1% und für die subtotalen und totalen Zotten-Atrophien zusammen der Wert von 4,9% erreicht. Diese Differenzen kamen dadurch zustande, daß die Regenerationszone je nach Verfahren unterschiedlich groß erschien. Wie aus Tab. 2 auf Seite 16 ersichtlich ist, stieg bei der ersten Methode der Anteil der Regenerationszone an der gesamten Kryptenpopulation von der 'Normalserie' zu den totalen Zotten-Atrophien um rund 15% an, während bei dem zweiten Verfahren nur eine absolute, aber keine relative Zunahme der Ausdehnung der Regenerationszone nachgewiesen werden konnte. Bei den totalen Zottenatrophien zeigten die nach den beiden Verfahren ermittelten Werte für den korrigierten Mitose-Index und die relative Ausdehnung der Regenerationszone eine deutliche Annäherung.

Die in den Abb. 5 - 7 auf den Seiten 22 - 24 dargestellten

	>N< n=35	PZA n=11	STZA n=9	TZA n=24
absoluter Mitose-Index %	1,7±0,9 p<0,05	2,4 ± 1,2	3,3±0,8	3,0 ± 1 s
korrigierter Mitose-Index %	a) Methode a b) Methode b	5 ± 1,7 4,1	5,9±0,9 4,9	5,6 ± 1,7 s
Anteil d. Regenerationszone a.d. Kriptenpopulation	a) Methode a b) Methode b	48 ± 15,0 66	58±14 62	55 ± 13
(t _M = 1h)	79		83	
Zelldurchgangszeit für die Regenerationszone und der Zellreifungszone (t _M = 0,75)	59	—	62	
(t _M = 1,5)	118		124	
(t _M = 1h)	0,61		1,8	
Zellwanderungsrate an der Kriptenmündung (t _M = 0,75)	0,81	—	2,4	
(t _M = 1,5)	0,41		1,2	

Tab. 2 Mittlere Ergebnisse proliferationskinetischer Messungen und Berechnungen an insgesamt 79 kindlichen Dünn-darmbiopsien aus dem distalen Duodenum und proximalen Jejunum. (N = Normalfälle, PZA = partielle Zotten-Atrophie, STZA = subtotale Zotten-Atrophie, TZA = totale Zotten-Atrophie. s = statistisch signifikant gegenüber der Kontrollserie, $p < 0,01$. t_M = Mitose-Dauer in Stunden).

Erklärung zu Methode a und b siehe Seite 15.

Mitose-Verteilungs-Diagramme dienten nicht nur zur Ermittlung der Regenerationszone, vielmehr konnten darauf aufbauend einige weitere proliferationskinetische Parameter untersucht werden.

Alle drei Mitose-Verteilungsdiagramme zeigen nach einer kurzen Null-Linie im Bereich des Stamm-Zellen-Kompartiments eine rasche Zunahme des absoluten Mitose-Index zu einem Maximum, das in allen drei Darstellungen schon in den unteren 50% der Krypte überschritten wird. Dann erfolgt ein weniger schneller Rückgang des absoluten Mitose-Index, wobei der Nullwert erst nach der Kryptenmündung wieder erreicht wird. Das Maximum des absoluten Mitose-Index steigt von 3,6% bei der Kontrollserie um mehr als ein Drittel auf 4,9% bei den subtotalen und totalen Zotten-Atrophien.

Für die Berechnung der kumulativen Zellproduktionsrate wurde eine Mitose-Dauer von einer Stunde angenommen. Zusätzlich wurden je eine Kurve für eine Mitose-Dauer von 45 und 90 Minuten konstruiert.

Dabei ergab sich bei der Kontrollserie für die kumulative Zellproduktionsrate an der Kryptenmündung der Wert von 0,64, während bei den subtotalen und totalen Zotten-Atrophien ein Anstieg um das Dreifache auf 1,95 zu verzeichnen war (vgl. die Abb. 8 und 9 auf den Seiten 25 u.26). Bei einer Mitose-Dauer von 45 Minuten lag die kumulative Zellproduktionsrate für die 'Normalfälle' bei 0,85 und bei 2,6 für die totalen Zotten-Atrophien; bei einer Mitose-Dauer von 90 Minuten waren die entsprechenden Werte auf 0,42 bzw. 1,3 erniedrigt.

Für die Berechnung der Zelldurchgangszeit oder 'transit time' im Bereich der Regenerationspopulation wurde zunächst der Anteil der Stammzellen am Kryptengrund von der restlichen Regenerationspopulation subtrahiert. Definitionsgemäß wurden alle Zellpositionen mit einer Durchgangszeit von mehr als 10 Stunden dem Stammzellen-Kompartiment zugerechnet. Damit umfaßte das Abteil bei den 'Normalfällen' wie auch bei den subtotalen und totalen Zotten-Atrophien die ersten sechs Zellen der Zellsäule am Kryptengrund. Das Stammzellen-Abteil blieb somit anscheinend zahlenmäßig konstant, unabhängig vom Ausmaß der Mucosaläsion. Für eine beliebige Zelle, die von Position 7 ausgehend die Regenerations-

zone durchwandert, ergab sich für die 'Normalfälle' eine Durchgangszeit von 62 Stunden, für die subtotalen und totalen Zotten-Atrophien von 69 Stunden, wobei eine Mitose-Dauer von einer Stunde zugrunde gelegt wurde. Für das Zellreifungskompartiment lagen die entsprechenden Werte bei 17 bzw. 15 Stunden. Die gesamte Zeitspanne, die eine Zelle für die Distanz Kryptengrund - Kryptenmündung benötigte, blieb demnach trotz der erheblichen Verlängerung der Krypte bei den subtotalen und totalen Zotten-Atrophien weitgehend konstant.

Um die Zellwanderungsgeschwindigkeit bei den verschiedenen Schweregraden der Mucosaläsion untereinander vergleichen zu können, wurde die Zellwanderungsrate pro Stunde berechnet. Sie lag bei den 'Normalfällen' bei 0,26 Positionen für die Regenerationszone und bei 0,61 Positionen für das Zellreifungsabteil. Bei den subtotalen und totalen Zotten-Atrophien lauteten die entsprechenden Werte 0,55 und 1,8 Positionen pro Stunde. Hierbei wurde wieder von einer Mitose-Dauer von einer Stunde ausgegangen. Die entsprechenden Werte für 45 und 90 Minuten sind der Tab. 2 auf Seite 16 zu entnehmen. Es erfolgte somit eine kompensatorische Beschleunigung der Zellwanderungsrate um das Dreifache im Bereich der Zellreifungs-Zone.

Das Produkt aus der stündlichen Zellwanderungsrate der Reifungszone und der Zellzahl eines Kryptenquerschnitts ergab (bei einer Mitose-Dauer von 1 Stunde) für die 'Normalfälle' eine Zellproduktion von 12 Zellen pro Stunde an der Kryptenmündung, für die totalen Zotten-Atrophien von 46 Zellen pro Stunde (bei einer Mitose-Dauer von 1,5 Stunden: 8 und 31, bei einer Mitose-Dauer von 0,75 Stunden: 17 u. 62 Zellen).

Die für die Häufigkeit der Becher- und Paneth'schen Körnerzellen ermittelten Werte sind in Tab. 1 auf Seite 12 dargestellt. Für die Becherzellen konnte eine absolute Zunahme der Zellzahl nachgewiesen werden, die jedoch mit dem Anwachsen der übrigen Kryptenpopulation nicht Schritt halten konnte, so daß eine relative Abnahme von der Kontrollserie zu den totalen Zotten-Atrophien hin resultierte. Die relative Häufigkeit der Paneth'schen Körnerzellen nahm ebenfalls ab.

Die Untersuchung der Häufigkeit von 'basalgekörrnten' endokrinen Zellen an Semidünnschnitten wurde an 8 'Normalfällen' und an 10

Präparaten mit totaler Zotten-Atrophie vorgenommen. Dabei betrug der relative Anteil der 'basalgekörrnten' Zellen am Kryptenepithel bei der Kontrollserie $1,3 \pm 1\%$, bei den totalen Zotten-Atrophien $1,4 \pm 0,6\%$. Aus diesen Werten war eine absolute und eventuell auch relative Zunahme der endokrinen Zellen zu entnehmen, allerdings ließ sich für die relative Zunahme keine statistische Signifikanz nachweisen. Bei den totalen Zotten-Atrophien wurden die Zellpositionen der endokrinen Zellen in ähnlicher Weise wie die Mitose-Positionen festgehalten und in drei gleich große Kryptenabschnitte eingeordnet. So verteilten sich 30 sicher lokalisierbare endokrine Zellen derart, daß 57% im unteren, 30% im mittleren und 13% im oberen Kryptendrittel angetroffen wurden.

Bei der Untersuchung der entzündlichen Infiltration des Zotten- bzw. Oberflächenepithels wurden vor allem bei schweren Stadien von Glutenenteropathie zahlreiche Entzündungszellen, neben einzelnen Plasmazellen und Granulocyten vor allem Lymphocyten, identifiziert.

In der Kontrollserie wurden unter 100 gezählten Zottenepithel-Zellen 11 ± 6 Entzündungszellen angetroffen, bei den partiellen Zotten-Atrophien waren es bereits 19 ± 7 Zellen ($p < 0,01$), bei den subtotalen und totalen Zotten-Atrophien fanden sich 42 ± 17 Zellen ($p < 0,01$).

Für die entzündliche Infiltration der Lamina propria der Schleimhaut konnten mit Hilfe eines Zählnetzes die in Tab. 1 auf Seite 12 dargestellten Werte ermittelt werden. Die relative Häufigkeit von Plasmazellen nahm bei den verschiedenen Graden von Zotten-Atrophien deutlich zu. Bei der Kontrollserie betrug der Plasmazell-Anteil an der Gesamtzahl der Entzündungszellen noch $17 \pm 12\%$, bei der partiellen Zotten-Atrophie bereits $30 \pm 17\%$ ($p < 0,01$), bei der subtotalen und totalen Zotten-Atrophie häuften sich die Plasmazellen vor allem der oberen Mucosa-Region (Zone der Kryptenmündungen). Der Mittelwert lag hier bei $40 \pm 14\%$ ($p < 0,05$).

Der statistische Vergleich der Ergebnisse an den HE- und Semidünnschnitten zeigte, daß bei den HE-Präparaten infolge der größeren Schnittdicke mehr interstitielle Entzündungszellen gezählt wurden, als bei den Semidünnschnitten. Die relativen An-

teile an Plasmazellen unterschieden sich jedoch in den beiden Gruppen nicht statistisch signifikant. Somit war auch an den HE-Schnitten eine zuverlässige Erfassung der Plasmazellen möglich.

Für die Verlaufsuntersuchungen wurden 45 Biopsien von 20 Patienten ausgewertet. Mit Ausnahme zweier chronischer Verlaufsformen und der Biopsie einer erwachsenen Patientin (familiärer Fall) sind alle Fälle in Abb. 10 auf Seite 27 dargestellt. Es zeigte sich, daß in dem Zeitraum von 6-12 Monaten nach der ersten Gewebseentnahme mit der Diagnose 'Totale Zotten-Atrophie' ein größerer Teil unter glutenfreier Diät sich normalisierte, während leichte Besserungen schon früher zu verzeichnen waren. Nach 24 Monaten hatten sich fast alle Fälle normalisiert.

Zwei chronische Verlaufsformen, sowie ein familiärer Fall von Glutenenteropathie bei Mutter und Kind werden nachstehend beschrieben (vgl. Tab. 4 auf Seite 29).

Beim ersten Patienten, einem männlichen Kind, wurde im Alter von knapp sieben Jahren erstmals an einer Gewebprobe eine partielle bis subtotale Zotten-Atrophie im Rahmen einer Cöliakie diagnostiziert. Bei der ersten Wiederholungsuntersuchung nach 14 Monaten waren überhaupt keine Zotten mehr nachweisbar, das Bild entsprach einer totalen Zotten-Atrophie. Bei der zweiten Wiederholungsuntersuchung nach 25 Monaten lag noch eine totale Zotten-Atrophie vor.

Der zweite Patient war männlichen Geschlechts und bei der ersten Gewebseentnahme knapp 18 Monate alt. Das histologische Bild entsprach einer totalen Zotten-Atrophie. Bei der erneuten Untersuchung nach 12 Monaten konnte eine geringe Besserung in Form einer partiellen bis subtotalen Zotten-Atrophie nachgewiesen werden. Bei der dritten Biopsie, die 22 Monate nach der ersten entnommen wurde, lag immer noch das histologische Bild einer subtotalen Zotten-Atrophie vor.

Bei dem familiären Fall erkrankte zunächst die Tochter im Alter von 17 Monaten. Dabei wurde histologisch eine totale Zotten-Atrophie festgestellt. Bei der Wiederholungs-Biopsie nach 12 Monaten hatte sich das histologische Bild weitgehend normalisiert. Bei der Mutter wurde zwei Jahre später im Alter von 25

Jahren eine Biopsie entnommen, die histologisch als subtotale bis totale Zotten-Atrophie eingestuft wurde. Eine erneute Gewebsentnahme 17 Monate später ergab eine völlige Normalisierung der Darmschleimhaut.

Da die Kontrollbiopsien im Rahmen einer ambulanten Behandlung vorgenommen worden waren, sind Diätfehler nicht auszuschließen.

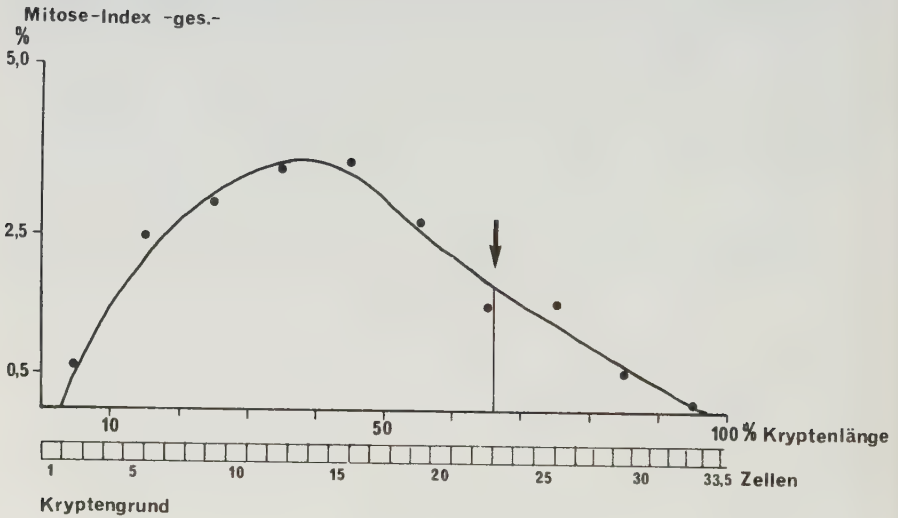


Abb. 5 Mitose-Häufigkeitsverteilungen aufgrund von Messungen an 35 'Normalfällen'. Dargestellt ist der absolute Mitose-Index für jede Zellposition einer Standardkrypte. Der Pfeil kennzeichnet den Punkt, an dem der absolute Mitose-Index auf 50 % seines Maximums abgesunken ist.

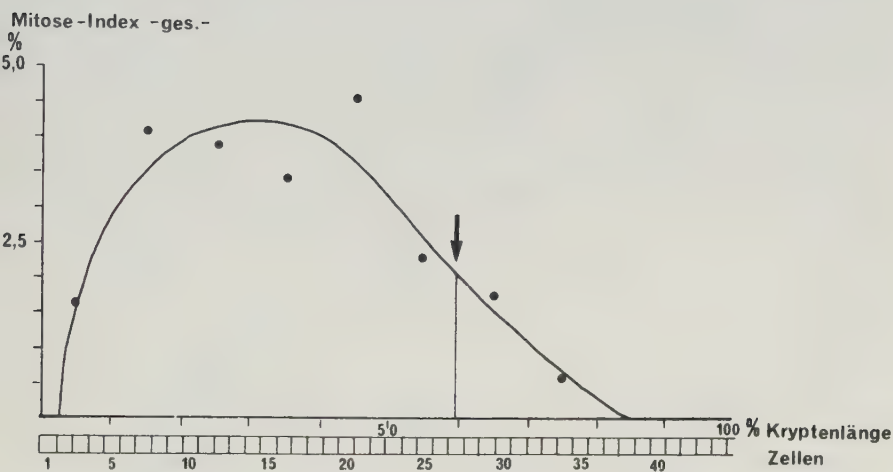


Abb. 6 Mitose-Häufigkeitsverteilung aufgrund von Messungen an 11 Fällen von partieller Zotten-Atrophie. Dargestellt ist der absolute Mitose-Index für jede Zellposition einer Standardkrypte. Der Pfeil kennzeichnet den Punkt, an dem der absolute Mitose-Index auf 50 % seines Maximums abgesunken ist.

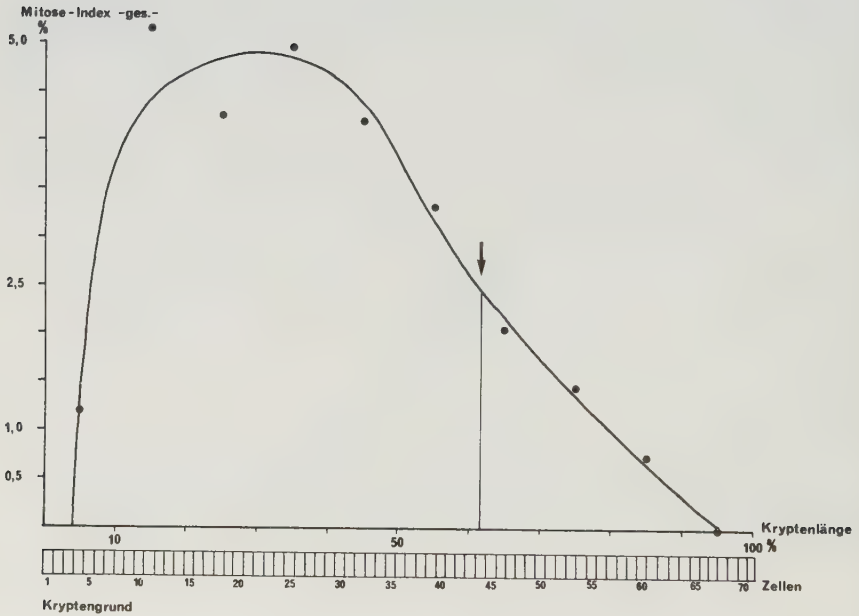


Abb. 7 Mitose-Häufigkeitsverteilung aufgrund von Messungen an 33 Fällen von subtotaler und totaler Zotten-Atrophie. Dargestellt ist der absolute Mitose-Index für jede Zellposition einer Standardkrypte. Der Pfeil kennzeichnet den Punkt, an dem der absolute Mitose-Index auf 50 % seines Maximums abgesunken ist.

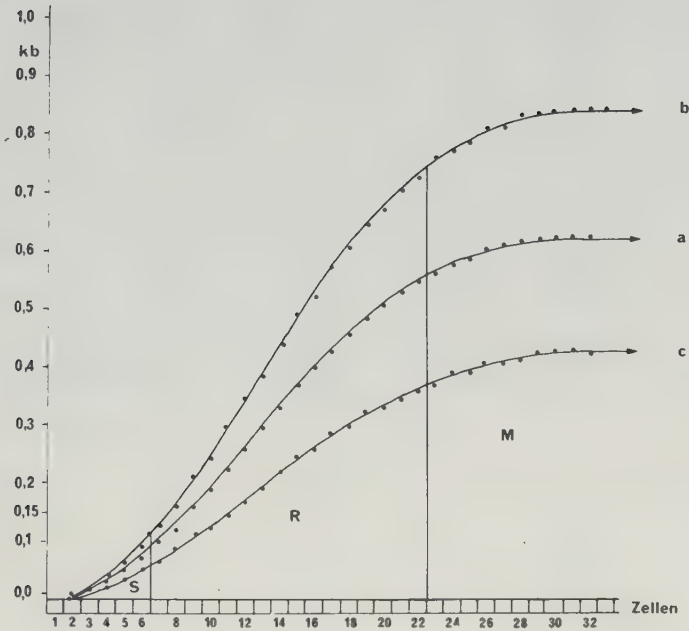


Abb. 8 Kumulative Zellproduktionsrate aufgrund von Messungen an 35 'Normalfällen'.

Kurve a) für eine konstante Mitose-Dauer von 1 Stunde,
 Kurve b) für eine konstante Mitose-Dauer von 45 Minuten,
 Kurve c) für eine konstante Mitose-Dauer von 90 Minuten.
 S = Stammzellenkompartiment, R = Regenerationskompartiment, M('mature') = Zellreifungskompartiment, kb = kumulative Zellproduktionsrate.

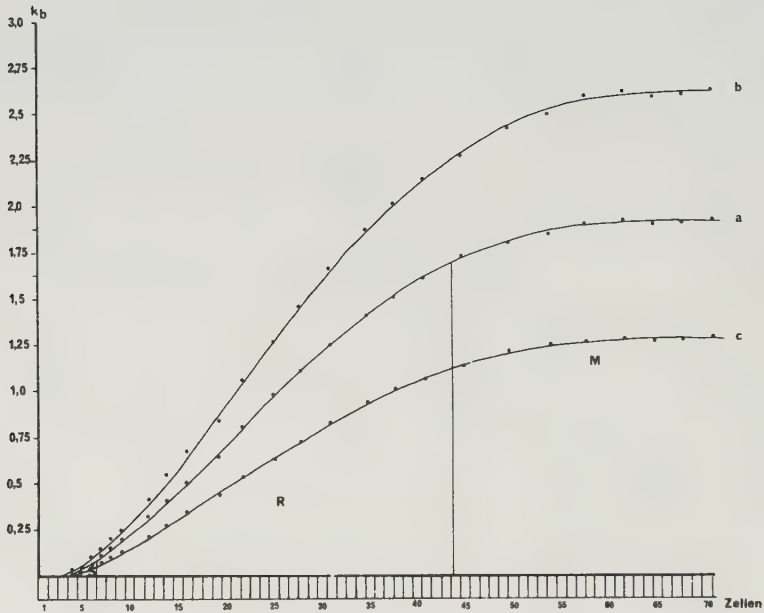


Abb. 9 Kumulative Zellproduktionsrate aufgrund von Messungen an 33 Fällen von subtotaler und totaler Zottenatrophie. Kurve a) für eine konstante Mitose-Dauer von 1 Stunde, Kurve b) für eine konstante Mitose-Dauer von 45 Minuten, Kurve c) für eine konstante Mitose-Dauer von 90 Minuten. S = Stammzellenkompartiment, R = Regenerationskompartiment, M = Reifungszone, k_b = kumulative Zellproduktionsrate. Vgl. hierzu S. 8 und S. 17.

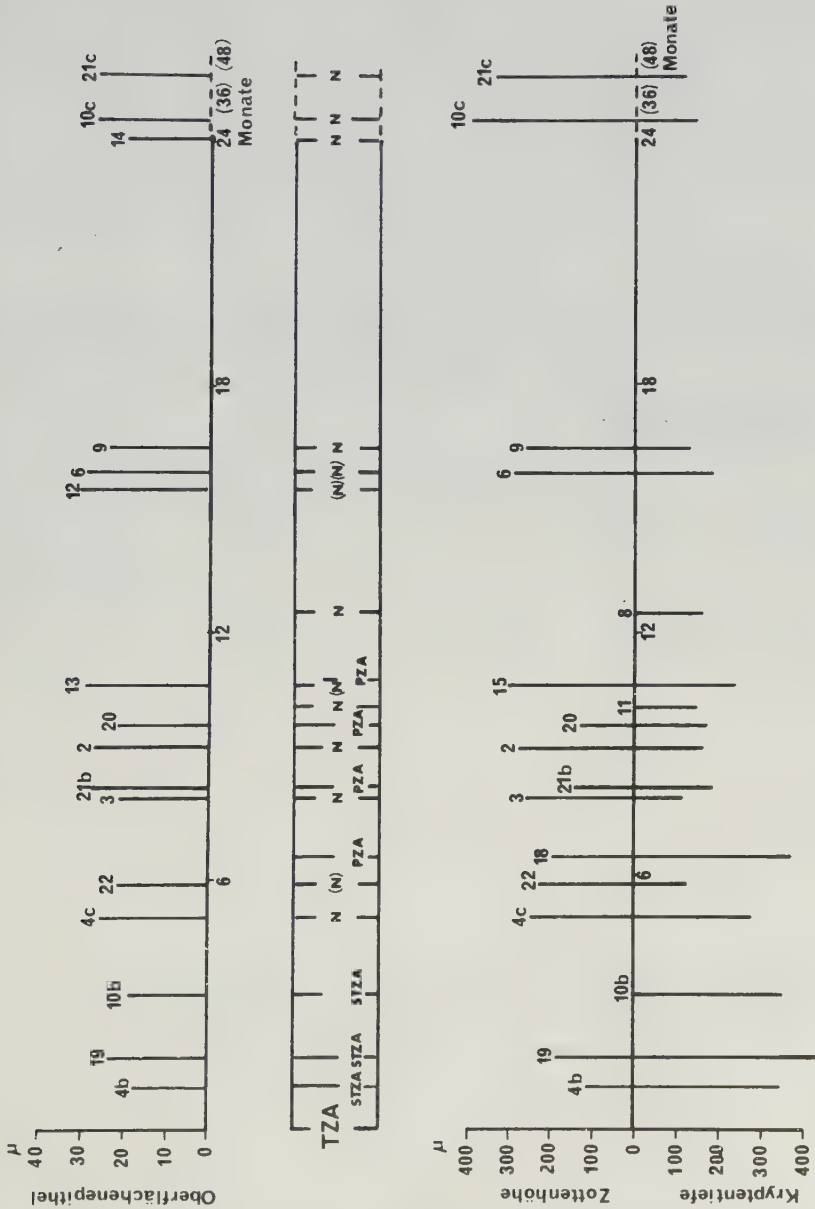


Abb. 10 Normalisierung der Dünndarmschleimhaut nach Gluten-Entzug, dargestellt aufgrund von 17 ausgewählten Fällen. Oberer Teil: Höhe des Oberflächenepithels, unterer Teil: Mittlere Länge von Zotte und Krypte. In der Mitte die zugehörige histologische Diagnose. Am Punkt Null der Zeitachse waren alle 17 Fälle total zottenatrophisch. (vgl. hierzu S. 20)

	<N> n = 35	PZA n = 11	STZA/TZA n = 33	
Häufigkeit d. Entzündungszellen im Zotten- bzw. Oberflächen- epithel zwischen 100 Epithelzellen	11 ± 6 p < 0,01	19 ± 7 p < 0,01	42 ± 17	
	n = 14	n = 11	(HE) n = 10	(SD) n = 10
Häufigkeit d. Entzündungszellen in d. lamina propria pro Zählnetz	47 ± 16	48 ± 17	69 ± 16 p < 0,05	56 ± 9
Anteil d. Plasmazellen an den Entzündungszellen d. lamina propria %	17 ± 12 p < 0,01	30 ± 17	40 ± 14 _s p > 0,05	43 ± 20

Tab. 3 Mittelwerte für die Häufigkeit von Entzündungszellen von 'normalen' ('N'), partiell zottenatrophischen (PZA), subtotal und total zottenatrophischen (STZA/TZA) kindlichen Dünndarmbiopsien. s = statistisch signifikant gegenüber 'N' ($p < 0,01$). Oberer Teil: Infiltration des Zotten- bzw. Oberflächenepithels. Unterer Teil: Infiltration der lamina propria mit dem relativen Anteil der Plasmazellen. Alle Messungen an HE-Schnitten, zusätzlich an 10 Semidünnschnitten (SD).
Vgl. hierzu auch Seite 19.

	FALL 1			FALL 2			FALL 3			
	♂, * 5.5.1964			♂, * 11.10.1971			♀, * 20.6.1948	♀, * 23.2.1969		
Datum d. histol. Untersuch.	25.1.71	14.3.72	28.2.73	1.6.73	5.6.74	2.4.75	15.3.73	12.8.74	15.7.70	27.7.71
Kryptentiefe μ	391	432	390	431	405	329	375	173	441	159
Zottenhöhe μ	155	—	—	—	124	—	—	303	—	—
Z/K-Quotient	0,4	—	—	—	0,3	—	—	1,8	—	—
Zotten-bzw. Oberflächen- epithel Höhe μ	29,5	16,2	16,9	12,4	23,4	22,3	15,3	33	18,2	21,6
M-I.-corr. - %	—	—	—	5,4	7,2	—	4,7	—	6	4,2
Entzündl. Infiltr. d. Oberfl. Epith. pro 100 Epithelzellen	45	40	—	43	55	30	40	7	30	—
Diagnose	PZA STZA	TZA	TZA	TZA	PZA STZA	STZA	STZA TZA	N	TZA	(N)

Tab. 4 Mittlere Meß- und Zählwerte für zwei chronische Verlaufsformen und einen familiären Fall von Glutenenteropathie bei Mutter und Kind. Soweit Einzelwerte fehlen, konnten diese aus technischen Gründen nicht ermittelt werden. Text siehe Seite 20 ff.

IV. Diskussion

=====

Die 'einheimische Sprue' oder Glutenenteropathie geht beim Kind und beim Erwachsenen mit gleichartigen, wohlbekannten Dünndarmschleimhaut-Veränderungen einher. Dabei ist im voll ausgeprägten Bild die totale Zotten-Atrophie bei gleichzeitiger Kryptenverlängerung das hervorstechendste Merkmal. Zur Pathogenese ist bekannt, daß das Gliadin, ein Bestandteil des Klebereiweißes Gluten, der ätiologische Faktor ist, der von den betroffenen Patienten nicht toleriert wird. Gluten kommt in allen Getreidearten außer Reis und Mais vor. Die Frage nach dem Mechanismus der Schädigung konnte bis heute noch nicht befriedigend beantwortet werden. Während einerseits ein Enzymdefekt der resorbierenden Schleimhautzellen mit toxischer Akkumulation des Gliadin diskutiert wird, machen andere Autoren ein immunologisches Geschehen für die Schädigung verantwortlich. Neueren Übersichten (HEKKENS et al., 1974; WARREN STROBER et al., 1975) zufolge ist die zweite Hypothese heute als die wahrscheinlichere zu betrachten. Das bei der Glutenenteropathie auftretende Malabsorptionssyndrom wird erklärt durch den hochgradigen Verlust an resorptionsfähigem Oberflächen-Epithel.

Die Aufklärung der formalen Pathogenese der Dünndarm-Schleimhaut-Veränderungen ist dadurch erschwert, daß an menschlichem Material nur indirekte Messungen möglich sind und eine tierexperimentelle Reproduktion der Glutenenteropathie bisher nicht gelungen ist.

Die Klassifizierung der morphologischen Veränderungen bei der Glutenenteropathie wurde bisher uneinheitlich gehandhabt. Einige Autoren bedienen sich der von DONIACH und SHINER (1957) aufgrund einer ersten systematischen Untersuchung vorgeschlagenen Abstufung der beobachteten pathologischen Veränderungen in 'partielle' und 'subtotale' Zotten-Atrophie, wobei die letztere Bezeichnung ein vollständiges Fehlen der Zotten meint. Andere verwenden weitergehende Abstufungen in geringe ('mild'), mäßiggradige ('moderate') und schwere ('severe') Schleimhautatrophie (RUBIN et al., 1960a), oder eine Einteilung in Schädigungsgrad I-III (ROY-CHOUDHURY et al., 1966; McNICHOLL und EGAN, 1968).

In den vorliegenden eigenen Untersuchungen erfolgte die Klassifizierung in Anlehnung an LÖHRS (1972), und richtete sich nach dem stereomikroskopischen und histologischen Befund und vor allem nach dem Zotten-Krypten-Quotienten, dessen Bedeutung in dieser Hinsicht von verschiedenen Autoren unterstrichen wird (RUBIN, 1960; CREAMER, 1964; VOGEL, 1971; LÖHRS, 1972). Die Einteilung der Befunde in die vier Untergruppen 'normale' Schleimhaut ('N'), partielle Zottenatrophie (PZA), subtotale Zottenatrophie (STZA) und totale Zottenatrophie (TZA) liefert eine Beschreibung ohne Chiffrierung und erweist sich als zweckmäßig für eine genauere proliferationskinetische und morphometrische Analyse.

Wie die Ergebnisse zeigen, läßt sich das histologische Bild der Dünndarm-Veränderungen bei der Glutenenteropathie morphometrisch objektivieren.

Die mittlere Gesamtzellzahl des Kryptenlängsschnitts für die 'normale' und total zottenatrophische Schleimhaut wird in Tab. 5 auf Seite 32 mit Werten aus der Literatur verglichen. Aus eigenen Untersuchungen und den Ergebnissen von WRIGHT (1973) geht übereinstimmend hervor, daß die Krypte bei zunehmendem Schweregrad der Erkrankung nicht nur an Länge, sondern auch an Umfang zunimmt. Sowohl der mittlere Kryptendurchmesser, als auch die mittlere Zellzahl eines Kryptenquerschnitts bei totaler Zottenatrophie unterscheiden sich statistisch signifikant von den entsprechenden Werten für die 'Normalfälle' ($p < 0,01$). WRIGHT (1973) ermittelte für seine Kontrollserie eine mittlere Zellzahl des Kryptenquerschnitts (den sog. 'column count') von 25,3 Zellen und für die totale Zotten-Atrophie von 35,3 Zellen. In den eigenen Untersuchungen waren es 20 und 26 Zellen. Die mittlere Gesamtzellzahl einer ganzen Krypte lag bei WRIGHT bei 870 für die Kontrollserie und bei 2640 für die totalen Zotten-Atrophien. Eigenen Berechnungen zufolge enthielt die ganze Krypte in der 'normalen' Schleimhaut 680 Zellen, bei den totalen Zotten-Atrophien 1820 Zellen.

Die Befunde für den Zotten/Krypten-Quotienten erwiesen sich in der Größenordnung als vereinbar mit denen von LÖHRS (1972): LÖHRS gab die Quotienten von 2,2 : 1 für die Kontrollserie (eigene Untersuchungen 2,4 : 1), 0,9 : 1 für die partiellen Zot-

KONTROLLSERIE	Eigene Untersuch.	Löhrs 1972	Wright 1973
Fallzahl	35	29	10
mittl. Gesamtzellzahl	$67 \pm 13 S$	$68 \pm 8 S$	$69 \pm 0,6 \overline{sx}$
Regenerationszone %	66	62^+	68
Mitose-Index absolut	$1,7 \pm 0,9$	$3,2 \pm 1,1$	3,5
Mitose-Index korrigiert	2,5	$5,3 \pm 1,6^+$	5,1
TOTALE ZOTTEN-ATROPHIE			
Fallzahl	24	13	29
mittl. Gesamtzellzahl	$141 \pm 18 S$	$118 \pm 18 S$	$150 \pm 1,2 \overline{sx}$
Regenerationszone %	62	71	59
Mitose-Index absolut	3 ± 1	$4,4 \pm 1,8$	4,6
Mitose-Index korrigiert	4,9	$7 \pm 2 S$	7,8

Tab. 5 Eigene Meßergebnisse an kindlichen Dünndarmbiopsien bei Glutenenteropathie im Vergleich mit zwei Studien aus der Literatur.

⁺(LÖHRS bediente sich hier einer anderen Bestimmungs-
methode, die auf Seite 6 ff. beschrieben wird.)

ten-Atrophien (eigene Untersuchungen $0,9 : 1$) und $0,2 : 1$ für die subtotalen Zotten-Atrophien ($0,3 : 1$) an. Es ist zu beachten, daß diese Meßergebnisse davon abhängen, wo die Grenze zwischen Zotte und Krypte gezogen wird. Daraus resultierende Schwankungen in den Ergebnissen sind jedoch offenbar bei größeren Meßreihen zu vernachlässigen, wie der Vergleich der Ergebnisse mit Werten aus der Literatur zeigt (s. auch Tab. 5 auf Seite 32).

Ein verlässlicher Parameter zur Abschätzung des Schweregrads der Mucosaläsion bei der Cöliakie ist auch die Höhe des Oberflächenepithels. Von CHAPMAN (1972) wird dieser Parameter sogar als der zuverlässigste bezeichnet. Da in der Praxis immer wieder fragmentarische, oder unsachgemäß behandelte Gewebeproben zur Diagnose vorgelegt werden, an denen eine Zottenbeurteilung nicht möglich ist, kann in diesen Fällen auf die Epithelhöhe verstärktes Gewicht gelegt werden. Es kommt bei den totalen Zotten-Atrophien zu einer Reduktion der Epithelhöhe um maximal $1/3$. Nach SHINER (1966,68) finden sich ultrastrukturell relativ häufig Verkürzungen, Rarefizierungen und Deformierungen der Mikrozotten, RIECKEN (1970) hat deutliche Fermentabschwächungen nachgewiesen. Diese Veränderungen betreffen das Zotten- bzw. Oberflächenepithel. Eine Schädigung des Kryptenepithels ist bisher von keinem Untersucher nachgewiesen worden.

Zum Verständnis der morphologischen Veränderungen ist die Analyse der Mitose-Aktivität in der Krypte erforderlich. Bei der Mitosezählung wäre für genaue Absolutwerte ein geometrisches Problem zu berücksichtigen, das von TANNOCK (1966) beschrieben wurde. Da sich die mitotischen Zellen aus dem Reihenverband herauslösen und der Kryptenachse nähern, kommt es im zweidimensionalen Schnitt zu einer Überschätzung der Mitosezahl gegenüber der Zahl der sich nicht teilenden Zellen. Im einfachen Fall einer zylindrischen Krypte, die entlang der Achse geschnitten ist, wird eine mitotische Zelle umso öfter gezählt, je näher sie der Achse liegt. Umgekehrt wird eine mehr peripher gelegene Mitose seltener von einem Axialschnitt getroffen. Diesen Umstand gleicht der TANNOCK' Korrekturfaktor aus, der an Kryptenquerschnitten (Tangentialschnitten an der Mucosa) ermittelt wird. Es werden die radialen Positionen aller Mitosen festgehalten und der Ort

der größten Häufigkeit ermittelt. Somit ergibt sich der Korrekturfaktor als der Abstand des Maximums von der Kryptenachse, dividiert durch den Radius der Krypte. Besonders bei autoradiographischen Versuchen dürfte diese Korrektur wegen der sonst auftretenden Differenz zwischen der Höhe des Markierungs-Index und des Mitose-Index (weniger peripher gelegene, markierte Zellen als zentral gelegene Mitosen im Schnitt) eine Bedeutung haben. Die zur Ermittlung dieses Faktors notwendigen Tangential-schnitte standen nicht in ausreichender Anzahl zur Verfügung (s. oben). Der Vergleich der eigenen Ergebnisse und der von LÖHRS, der ebenfalls auf den Tannock-Faktor verzichtete, mit denen von WRIGHT (1973) (s. Tab. 5) zeigt jedoch, daß dadurch nur zu vernachlässigende Unterschiede in der Höhe des Mitose-Index entstehen. Insbesondere stimmen die Untersucher darin überein, daß es bei zunehmender Schädigung des Oberflächenepithels zu einem signifikanten Anstieg des absoluten und relativen Mitose-Index kommt. Dieser Befund wird durch die eigenen Untersuchungen nochmals bekräftigt. Die unterschiedlich hohen Mitose-Indices in Tab. 5 sollten in Zusammenhang mit der Arbeit von WRIGHT (1973) angesehen werden, der, zurückgreifend auf einen Hinweis von BARRY u. READ (1972), zytokinetische Unterschiede in der Dünndarmschleimhaut bei Glutenenteropathie beobachtet hat. Demnach muß das bisher übliche Modell vom regelhaften Anstieg des Mitose-Index bei zunehmender Schleimhautschädigung dahingehend modifiziert werden, daß es eine signifikante Anzahl von Coeliakie-Patienten mit normalen, oder erniedrigten Mitose-Indices gibt.

Bei der Darstellung der Mitose-Häufigkeit in einzelnen Kryptenabschnitten sind die Positionen der Teilungsfiguren, ausgedrückt als Prozentwerte der Kryptenlänge, auf eine Standardkrypte zu projizieren. Dieses Verfahren ist gerechtfertigt durch die umfangreichen Untersuchungen von CAIRNIE u. BENTLEY (1967), die nachgewiesen haben, daß eine lange Krypte in Bezug auf die Proliferationskinetik einer kurzen ähnlich ist, die auf die gleiche Länge gedehnt wird. Durch die Standardisierung mittels einer idealisierten Krypte werden somit die Differenzen der absoluten Positionen bei langen und kurzen Krypten ausgeglichen.

Aussagekräftiger als der absolute ist der korrigierte Mitose-Index. Zur Ermittlung dieses Parameters ist es nötig, die Größe des regenerationsfähigen Zellkompartiments festzulegen, auf das sich der korrigierte Mitose-Index bezieht. In dieser Arbeit werden zwei Verfahren vergleichend gegenübergestellt. Methode a) geht von der Annahme aus, daß die höchstgelegene Mitose sich mit steigender Zahl der Messungen der tatsächlichen oberen Grenze der Regenerationszone annähert. Methode b) zufolge muß diese Grenze an Hand der Mitose-Verteilungs-Diagramme bestimmt werden. Dabei wird von dem Punkt der Kurve ausgegangen, an dem die Mitose-Häufigkeit auf 50% des Maximums abgesunken ist (CAIRNIE, 1965b; CLEAVER, 1967). Wie die Ergebnisse zeigen (s. Tab. 2 auf Seite 16), kommen diese beiden Verfahren zu teilweise verschiedenen Resultaten. So liefert Methode a) bei 'N' und bei PZA niedrigere Werte für das Ausmaß der Regenerationszone als Methode b), während bei STZA und TZA weitgehende Annäherung zustande kommt. Nach Methode a) ist eine absolute und relative Zunahme der Größe der Regenerationszone anzunehmen, Methode b) zufolge kommt es nur zu einer absoluten Zu-, aber relativen Abnahme. Es ist zu beachten, daß auch der oben genannte 50%-Punkt von Methode b) keine exakte Grenzziehung darstellt, sondern in der Mitte einer Region des allmählichen Übergangs von noch teilungsfähigen zu nicht mehr teilungsfähigen, ausdifferenzierten Zellen gelegen ist. Dies leitet sich aus dem von CAIRNIE, 1965a u. b, aufgestellten 'slow-cut-off' Modell ab. Abschließend ist zu vermerken, daß Methode b) technisch aufwendiger als Methode a), aber in der Literatur allgemein gebräuchlich ist.

Nach Bestimmung der Regenerationszone kann der korrigierte Mitose-Index errechnet werden. Dieser Parameter erlaubt eine über den Mitose-Index hinausgehende Aussage. Aus dem letztgenannten allein läßt sich nicht ableiten, ob die Zunahme der Mitose-Rate nur auf eine absolute Ausdehnung der Regenerationspopulation und damit einer linearen Zunahme der Mitosen verursacht wird, oder, ob sich ein Anhalt für Veränderungen innerhalb des Generationszyklus ergibt. Da jedoch auch der korrigierte Mitose-Index bei allen Untersuchern (s. Tab. 5) eine signifikante Erhöhung seiner Mittelwerte zeigt, muß entweder eine Verkürzung des gesamten Ge-

nerationszyklus oder eine Verlängerung der Mitose-Dauer angenommen werden. Für die erste Annahme sprechen die Ergebnisse zahlreicher tierexperimenteller Studien, in denen sich eine weitgehende Konstanz der Mitose-Dauer erwiesen hat. Darüber hinaus haben TRIER u. BROWNING 1970 in einer autoradiographischen in-vitro-Untersuchung eine doppelt so hohe ³H-Thymidin-Inkorporation bei der gliadinexponierten Mucosa von Glutensensitiven als in normaler Schleimhaut gemessen. PINK, CROFT u. CREAMER (1970), sowie CROFT, LOEHRY und CREAMER (1968) haben aus DNS-Messungen von Cöliakie-Patienten einen erhöhten Zellumsatz nachgewiesen. WRIGHT (1972b) hat die Zell-Zyklus-Zeit an der flachen Mucosa von glutenintoleranten Patienten gemessen und dabei eine Halbierung dieser Zeit bei nur geringen Differenzen in der Mitose-Dauer nachgewiesen. Unter der Voraussetzung, daß die Mitose-Dauer nicht signifikant zwischen normalen und flachen Schleimhäuten bei Cöliakie differiert, können nun die Zellwanderungsrate, sowie die Durchgangszeiten einer Zelle durch die einzelnen Kryptencompartimente errechnet werden. Dabei wird eine Mitose-Dauer von 1 Stunde (WRIGHT et al., 1973a; WRIGHT, 1972), sowie von 45 und 90 Minuten in der vorliegenden Untersuchung zugrunde gelegt. WRIGHT (1973) hat im Vergleich zu den eigenen Untersuchungen für eine Mitose-Dauer von einer Stunde kürzere Durchgangszeiten und eine höhere Zellwanderungsrate gefunden. Diese Unterschiede beruhen vor allem auf den verschiedenen hohen Mitose-Indices (s. Tab. 5 auf Seite). Aus beiden Untersuchungen geht übereinstimmend hervor, daß die Zellwanderungsrate bei der flachen Schleimhaut um rund das Dreifache gegenüber der Kontrollserie erhöht ist. Hieraus und aus der Vergrößerung des Kryptenumfangs bei den totalen Zotten-Atrophien ergeben sich Zunahmen der stündlichen Zellproduktionsrate an der Kryptenmündung um etwa das Vierfache gegenüber der 'Normalserie'. Die Kryptenverlängerung wird bei den Analysen zufolge durch die gesteigerte Zellwanderungsrate pro Stunde so kompensiert, daß die Zelldurchgangszeiten für die einzelnen Kryptencompartimente bei der 'Normalserie' wie auch bei den totalen Zotten-Atrophien annähernd konstant bleiben. Es kann somit zusammenfassend gefolgert werden, daß sich die flache Dünndarmschleimhaut bei der Glutenenteropathie in einem hyperregeneratorischen Zustand befindet, der den gesteigerten Zell-

verlust an der Oberfläche durch entsprechende kompensatorische Veränderungen in der Krypte auszugleichen versucht.

Die relative Abnahme der Becher- und Paneth-Zellen mit zunehmendem Schweregrad der Mucosaläsion steht in Übereinstimmung mit den Befunden von LÖHRS 1972. Speziell bei den Panethzellen haben auch PINK und CREAMER (1967), sowie OTTO (1971) im Gegensatz zu VOGEL (1971) eine Abnahme, oder sogar einen Schwund mitgeteilt. Es scheint also, daß die regenerative Kapazität der Kryptenpopulation in erster Linie für die Restitution des Oberflächenepithels auf Kosten der differenzierten Becher- und Paneth-Zellen genutzt wird.

Eine bemerkenswerte Ausnahme machen jedoch die basalgekörrnten Zellen, deren prozentualer Anteil zumindest konstant bleibt, wenn nicht sogar bei der Zotten-Atrophie etwas zunimmt. CHALLACOMBE und ROBERTSON (1976) haben bei einer Untersuchung von Duodenal-Biopsien gesunder und glutensensitiver Kinder sogar eine Zunahme der basalgekörrnten Zellen um das Zweieinhalbfache bei der flachen Schleimhaut gemessen. Schon 1958 hatten HAVERBACK und DAVIDSON eine gesteigerte Urinexkretion der 5-Hydroxy-Indolessigsäure, eines Metaboliten des von den basalgekörrnten Zellen synthetisierten 5-Hydroxy-Tryptamins bei Glutenintoleranten gefunden. Da andererseits schon geringe Dosen von 5-Hydroxytryptamin in das Rattenperitoneum injiziert eine Beschleunigung der Zellproduktion und eine Verkürzung der Zell-Zyklus-Zeit gegenüber Kontrolltieren bewirkten (TUTTON, 1974), kommt den basalgekörrnten Zellen möglicherweise eine bedeutende Rolle bei der Regulation der Zellerneuerung in der Dünndarmschleimhaut zu. Der Anteil der Plasmazellen an den interstitiellen Zellen der lamina propria steigt bei flacher Schleimhaut statistisch signifikant gegenüber der 'normalen' Mucosa an. Die Infiltration des Oberflächenepithels durch Entzündungszellen nimmt ebenfalls stark zu, allerdings handelt es sich hier hauptsächlich um Lymphocyten (vgl. hierzu HOLMES, 1974). Das vermehrte Auftreten der Plasmazellen bei der Glutenenteropathie darf als Hinweis auf ein immunologisches Geschehen gewertet werden.

Zusammenfassend kann die Cöliakie als eine Spezialform des Malabsorptionssyndroms bezeichnet werden, die bei entsprechend dis-

ponierten Individuen durch das Gliadin induziert wird. Der Schädigungsmechanismus ist noch nicht endgültig aufgeklärt, doch sprechen nach Ansicht von WARREN STROBER (1975) und HEKKENS (1974) mehr Befunde für ein immunologisches Geschehen als für den ebenfalls diskutierten primären Enzymdefekt. Insbesondere der Umstand, daß bei 80% der Cöliakiekranken das HL-A8 Antigen nachgewiesen werden kann, wird von WARREN STROBER für die immunologische Theorie angeführt. Bei den unbehandelten Fällen von Glutenenteropathie entwickelt sich eine typische, jedoch nicht spezifische Mucosaläsion, deren hervorstechendstes Merkmal die Zottenatrophie ist. Gleichzeitig nehmen die Krypten an Länge und Umfang zu. Das Oberflächenepithel wird abgeflacht und vermehrt von Entzündungszellen durchsetzt. Die Zottenbasis verbreitert sich. Auch das Interstitium wird vermehrt von Entzündungszellen infiltriert, wobei mit zunehmendem Schweregrad der Schädigung vor allem die Plasmazellen hervortreten. Proliferationskinetisch imponiert eine Steigerung der Mitose-Rate durch Verkürzung der Zell-Zyklus-Zeit. Ferner kommt es zu einer beschleunigten Zellwanderung und gesteigerten Zellproduktionsrate an der Kryptenmündung. Dabei bleiben die Proportionen der einzelnen Kryptencompartimente zueinander etwa gewahrt.

Von den differenzierten Zelltypen in der Krypte tritt der relative Anteil der Becher- und Paneth-Zellen an der Kryptenpopulation bei geschädigter Schleimhaut zurück, während die basalgekörnnten Zellen offenbar eher gehäuft auftreten. Das histologische Gesamtbild kann im voll ausgeprägten Fall als eine 'hyperregeneratorische Schleimhautatrophie' bezeichnet werden. Diese Veränderungen können sich jedoch besonders bei unbehandelten protrahierten Verläufen im Rahmen einer Kachexie zu einer hyporegeneratorischen Atrophie mit Verkleinerung der Krypten weiterentwickeln (vgl. EDER, 1969). Dies wurde auch beschrieben beim Hungerzustand (WIEBECKE, HEYBOWITZ, LÖHRS und EDER, 1969), bei Tumorkachexie (CREAMER 1964), oder infolge alkylierender Substanzen (LÖHRS, 1972).

Der Glutenenteropathie verwandte histologische Bilder an der Dünndarmschleimhaut wurden beim Menschen in der terminalen Phase der chron. Niereninsuffizienz (RIECKEN 1970b) beschrieben,

ferner bei der Dermatitis herpetiformis, einer möglicherweise auch pathogenetisch verwandten Erkrankung. WEINSTEIN (1974) studierte zwei Erwachsene mit mehrjährigem Verlauf von Dermatitis herpetiformis ohne Malabsorptionssyndrom. Diese Patienten reagierten auf einen erhöhten Gluten-Gehalt in der Nahrung mit typischen Dünndarmmucosa-Veränderungen. Dies veranlaßte WEINSTEIN, die Dermatitis herpetiformis mit dem Beinamen 'latente Cöliakie' zu belegen. - Weiterhin zu nennen wären die histologischen Veränderungen bei Kindern im Bereich von Ileostomien (TOWNLEY, CASS, ANDERSON, 1964), sowie jene nach Einnahme des Cholesterin-Synthese-Hemmers Tripanarol (McPHERSON u. SUMMERSKILL, 1963; MCPHERSON u. SHORTER, 1965; RIECKEN, 1969).

Zur Häufigkeitsverteilung ist zu bemerken, daß etwa 95% der Patienten mit den beschriebenen Dünndarmschleimhautveränderungen außerhalb von Regionen mit endemischer tropischer Sprue an einer Glutenenteropathie leiden. Da also das histologische und stereomikroskopische Schleimhautbild bei der Glutenenteropathie als charakteristisch, aber nicht spezifisch angesehen werden kann, ist für die Verifizierung der Diagnose streng genommen die Kontrollbiopsie nach einer bestimmten Zeit von gluten-freier Diät erforderlich. Noch weiter geht die Ansicht von VISAKORPI (1974), der neben dem eindeutigen histologischen Befund vor und nach glutenfreier Diät eine weitere Kontrollbiopsie nach Gluten-Reexposition fordert. Dieses Vorgehen dürfte jedoch in der Praxis eine geringe Rolle spielen und kommt allenfalls zur Bestätigung der Diagnose bei atypischen Verläufen in Betracht.

Abschließend sei darauf hingewiesen, daß die histologische Diagnose der Glutenenteropathie sowohl bei den nicht selten vorgelegten fragmentarischen Gewebeproben, als auch hinsichtlich der Beurteilung des Schweregrads mehr auf dem Gesamtbild unter Abwägung aller relevanten Parameter aufbaut werden muß. Als besonders zuverlässig dürfen hier der Zotten-Krypten-Quotient, die Höhe des Zotten-, bzw. Oberflächenepithels und das Ausmaß der entzündlichen, besonders plasmazellulären Infiltration angeführt werden. Mehr Zurückhaltung ist bei der Beurteilung des Einzelfalls in Bezug auf Häufigkeit und Position von Zellteilungsfiguren geboten, da hier die typischen Veränderungen oft erst an einer Fallserie deutlich hervortreten.

Von praktischem Wert ist die Frage, wann nach Beginn des Diät-Regimes eine Kontrollbiopsie durchgeführt werden sollte. Wie die Betrachtung der 17 Fälle mit Besserung des histologischen Befunds zeigt (s. Abb. 10 auf Seite 27), kommt es sechs bis zwölf Monate nach der Erstdiagnose einer totalen Zotten-Atrophie zu einer deutlichen Besserung oder Normalisierung des histologischen Bilds. Nach mehr als zwölf Monaten sind praktisch alle untersuchten Kontrollbiopsien als 'normal' zu betrachten, während vor Ablauf von sechs Monaten offenbar nur geringe Besserungen eintreten. Für den letztgenannten Zeitraum lag hier allerdings nur eine kleinere Fallzahl vor. Da klinische Daten über Persistenz, bzw. Rückbildung der Symptome nicht eingeholt wurden, sind die in Abb. 10 auf Seite 27 dargestellten Spätremissionen zurückhaltend zu bewerten, da hier sowohl Fehler im Diät-Regime, als auch zeitliche Verzögerung der Kontrollbiopsie trotz anhaltender klinischer Normalisierung nicht ausgeschlossen werden können.

Der lichtmikroskopisch erkennbaren Wiederherstellung der normalen Schleimhautarchitektur geht eine frühzeitige Besserung bzw. Normalisierung der Fermentaktivitäten des Oberflächenepithels voraus (vgl. RIECKEN, 1966). Damit ist schon nach wenigen Tagen zu rechnen, einhergehend mit einer beginnenden klinischen Besserung. Die endgültige Restituion der Schleimhaut folgt jedoch mit erheblicher Verzögerung nach (JOS, 1967) und kann länger als ein Jahr dauern. RUBIN et al. (1960b), McDONALD et al. (1964), sowie PINK und CREAMER (1967) studierten einige Fälle, in denen die völlige Normalisierung nie erreicht wurde. Bei den Beobachtungen von JOS zeigten sich die ersten Mucosazotten drei Monate nach Behandlungsbeginn. EMONS (1974) gibt einen Zeitraum von 12 bis 24 Monaten für die vollständige Normalisierung der Schleimhaut nach Gluten-Entzug an. Aufgrund dieser Angaben und der eigenen Untersuchungen kann daher für die Kontrollbiopsie ein Termin innerhalb von sechs bis zwölf Monaten nach Einführung des Diät-Regimes empfohlen werden. Besserungen des histologischen Bilds können aber auch schon vor Ablauf von 6 Monaten beobachtet werden.

V. Zusammenfassung

=====

Die glutensensitive Enteropathie des Kindes, auch Cöliakie genannt, gehört zu den klassischen Ursachen des Malabsorptions-syndroms. Dabei wird unter noch nicht völlig aufgeklärten Voraussetzungen das Gluten, Bestandteil fast aller Getreidearten, nicht toleriert. Bei den Betroffenen kommt es an der Oberfläche der Dünndarmschleimhaut zur Atrophie, in der Krypte zur Hyperregeneration. Zugleich tritt eine entzündliche Reaktion auf. Diese Veränderungen wurden in der vorliegenden Arbeit durch morphometrische und proliferationskinetische Untersuchungen studiert.

Es wurden 99 Dünndarmbiopsien von 74 Patienten ausgewertet. Von allen Biopsien wurden 5µ dicke Schnitte hergestellt und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Von 18 Biopsien wurden zusätzlich Semidünnschnitte mit einer Dicke von 1µ und Azur-II-Färbung angefertigt.

Vier Schweregrade der Schleimhautläsion wurden unterschieden. 35 Biopsien wurden als 'normal', 11 als partiell zottenatrophisch, 9 als subtotal zottenatrophisch und 24 als total zottenatrophisch eingestuft. Die restlichen Gewebeproben wurden nur bei den Krankheitsverlaufs-Beobachtungen verwertet.

Mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung zeigte sich eine Verlängerung der Krypten um mehr als das Doppelte von durchschnittlich 154µ bei den 'Normalfällen' auf 374µ bei der totalen Zotten-Atrophie. Entsprechend nahm die mittlere Gesamtzellzahl eines Kryptenlängsschnitts von 67 Zellen bei der Kontrollserie auf 141 Zellen bei der totalen Zotten-Atrophie zu. Die mittlere Gesamtzellzahl eines Kryptenquerschnitts stieg von 20 Zellen bei den 'Normalfällen' auf 26 Zellen bei der totalen Zotten-Atrophie. An der Schleimhautoberfläche ließ sich eine zunehmende Verkürzung und Verbreiterung der Zotten bis hin zur völligen Zotten-Atrophie nachweisen. Bei den 'Normalfällen' betrug die mittlere Zottenlänge 365µ. Daraus ergab sich ein Zotten-Kryptenlängen-Quotient von 2,4 : 1. Bei der partiellen Zotten-Atrophie lag der Quotient bei 0,9 : 1, bei der subtotalen bei 0,3 : 1.

Das Zottenstroma verbreiterte sich an der Zottenbasis um das Doppelte von 45μ bei der Kontrollserie auf 89μ bei der subtotalen Zotten-Atrophie. Die mittlere Höhe des Oberflächenepithels ging von 27μ bei den 'Normalfällen' auf 18μ bei der totalen Zotten-Atrophie zurück.

Der absolute Mitose-Index stieg von 1,7% bei den 'Normalfällen' auf 3% bei der totalen Zotten-Atrophie.

Für alle genannten Mittelwerte konnten statistisch signifikante Differenzen nachgewiesen werden..

Durch Beobachtung der Häufigkeitsverteilungen der Mitosen in der Krypte sowie durch Messung des Abstands der höchstgelegenen Mitose vom Kryptengrund wurde die Größe der Regenerationszone bestimmt. Auf der Basis von Mitose-Häufigkeitsverteilungen zeigte die Regenerationszone mit zunehmendem Schweregrad der Schädigung eine absolute Zunahme der Zellzahl, während der relative Anteil an der gesamten Kryptenpopulation eher etwas zurückging. Der auf die Zellzahl der Regenerationszone bezogene, korrigierte Mitose-Index stieg von 2,5% bei den 'Normalfällen' über 4,1% bei der partiellen um fast das Doppelte auf 4,9% bei der totalen Zotten-Atrophie. Unter der Voraussetzung einer konstanten Mitose-Dauer von einer Stunde ließ sich eine Zunahme der Zellwanderungsgeschwindigkeit an der Kryptenmündung um das Dreifache von 0,6 Zellpositionen pro Stunde bei der Normalserie auf 1,8 bei der subtotalen und totalen Zotten-Atrophie berechnen. Daraus und aus der Zunahme des Kryptenumfangs ergab sich eine Steigerung der stündlichen Zellproduktionsrate an der Kryptenmündung von 680 Zellen bei der Kontrollserie auf 1820 Zellen bei der subtotalen und totalen Zotten-Atrophie. Ferner wurden durch die beschleunigte Zellwanderung die Durchgangszeiten einer Zelle durch die Kryptenkompartimente trotz der Kryptenverlängerung annähernd konstant gehalten.

Bei den Becher- und Paneth'schen Körnerzellen zeigte sich bei zunehmender Schleimhautatrophie eine absolute, aber keine relative Zunahme der Zellproduktion. Der relative Anteil der 'basalgelagerten', endokrinen Zellen zeigte dagegen eine Tendenz zur Zunahme.

Die entzündliche Infiltration des Oberflächenepithels stieg von 11 Zellen zwischen 100 Epithelzellen auf 42 Zellen zwischen 100 Epithelzellen. In der lamina propria ließ sich eine Vermehrung der Entzündungszellen von 47 Zellen bei den 'Normalfällen' auf 69 Zellen pro Zählnetz bei der subtotalen und totalen Zottenatrophie nachweisen. Hierbei stieg der relative Anteil an Plasmazellen von 17% bei der Kontrollserie auf 40% bei der subtotalen und totalen Zotten-Atrophie.

Aus der Analyse von Biopsie-Serien zur Verlaufbeobachtung ging hervor, daß die histologische Normalisierung der klinischen Besserung um 6 bis 12 Monate nachfolgt. Ein familiärer Fall von Cöliakie und zwei chronische Verlaufsformen wurden dargestellt.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

=====

ANDERSEN, Dorothy, H.:

Celiac syndrome. VI. The relationship of celiac disease, starch intolerance, and steatorrhoea.

J. Pediat. 30, 564 - 582, 1947

BARRY, R. E., u. READ, A. E.:

Two Types of 'Coeliac' Disease?

Gut 13, 846, 1972

BIZOZZERO, G.:

Über die schlauchförmigen Drüsen des Magen-Darm-Kanals und die Beziehungen ihres Epithels zu dem Oberflächenepithel der Schleimhaut. - Zweite Mitteilung.

Arch. mikr. Anat. 40, 325 - 375, 1892

BOOTH, C. C.:

The Enterocyte in Coeliac Disease

British Med. J. 3, 725 - 731, 1970;

British Med. J. 4, 14 - 17, 1970

CAIRNIE, A. B., u. BENTLEY, R. E.:

Cell proliferation studies in the intestinal epithelium of the rat: Hyperplasia during lactation

Exp. Cell Res. 46, 428 - 440, 1967

CAIRNIE, A. B., LAMERTON, L. F., STEEL, G. G.:

Cell proliferation studies in the intestinal epithelium of the rat. I. Determination of the kinetic parameters.

Exp. Cell Res. 39, 528 - 538, 1965a

CAIRNIE, A. B., LAMERTON, L. F., STEEL, G. G.:

Cell proliferation studies in the intestinal epithelium of the rat. II. Theoretical aspects.

Exp. Cell Res. 39, 539 - 553, 1965b

CHALLACOMBE, D. N., ROBERTSON, K.:

Guterochromaffine cells and coeliac disease.

Lancet, Feb. 14, 370-1, 1976

CHAPMAN, B. L., HENRY, K., PAICE, F., STEWART, J. S., u. GOGHILL, N. F.:

A new technique for examining intestinal biopsies
Gut 13, 846, 1972

CLEAVER, J. E.:

Cell renewal in the small intestine und definitions of kinetic parameters in cell renewal systems. In: Cleaver, J. E.:
Thymidine metabolism and cell kinetics.
North-Holland Publ. Co., Amsterdam 1967

CLARKE, Rufus:

The duration of mitosis in the crypts of Lieberkühn of the terminal ileum of the albino rat.
Cell Tissue Kinet. 3, 27 - 34, 1970

CREAMER, B.:

Malignancy and the small-intestinal mucosa.
Brit. Med. J. 2, 1435 - 1436, 1964a

CREAMER, B.:

Variations in small-intestinal villous shape and mucosal dynamics.
Brit. Med. J. 2, 1371 - 1373, 1964b

CROFT, D. N., LOEHRY, C. A., TAYLOR, J. F. N., COLE, J.:
Small bowel cell-loss and weight-loss in the coeliac syndrome
Lancet II, 68 - 70, 1968a

CROFT, D. N., LOEHRY, C. A., TAYLOR, J. F. N., COLE, J.:
DNA and cell-loss from normal intestinal mucosa
Lancet II, 70 - 73, 1968b

DICKE, W. K., WEIJERS, H. A., van de KAMER, J. H.:
Coeliac disease. II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease.
Acta paediat. scand. 42, 34 - 42, 1953

DONIACH, I., SHINER, Margot:
Duodenal and jejunal biopsies.
Gastroenterology 33, 71 - 86, 1957

EDER, M.:

Die Bedeutung des 'Turnover' von Epithelersatz und -differenzierung für die Orthologie und Pathologie der Dünndarmfunktion.
Verh. dtsch. Ges. f. Path. 53, 45 - 55, 1969

EMONS, BOHM, E. R. und ROTHAUWE, H. W.:

Ergebnisse einer Nachuntersuchung von Cöliakie-Patienten.
Deutsche Medizinische Wochenschrift 99, 1847 - 1853, 1974.

FANCONI, G. und WALLGREN, A.:

Lehrbuch der Pädiatrie, 785 - 790, 1972

GEE, S.:

On the celiac affection.
St. Barth. Hosp. Rep. 24, 17, 1888

HAVERBACK, B. J.; DAVIDSON, J. D.:

Mitteilung
Gastroenterology 35, 570, 1958

HEKKENS, W. T. J. M.; PENA, A. S. (Editors):

Coeliac disease
Leiden, Netherlands, Stenfert Kroese, 1974

HOLMES, G. K. T., ASQUITH, P., STOKES, P. L., COOKE, W. T.:

Cellular infiltrate of jejunal biopsies in adult coeliac disease
in relation to gluten withdrawal
Gut 15, 278 - 283, 1974

JOS, J., FREZAL, J., REY, J., LAMY, M.:

Étude histochemique de la muqueuse intestinale chez l'enfant.
II. La maladie coeliaque
Ann. Histochem. 12, 165 - 179, 1967

LÖHRS, U.:

Morphologische und proliferationskinetische Untersuchungen zur Epithelregeneration der Darmschleimhaut unter experimentellen Bedingungen und bei der menschlichen glutensensitiven Enteropathie.
Habilitationsschrift, München 1972

McDONALD, W. C., BRANDBOG, L. L., FLICK, A. L., TRIER, J. S.:
Studies of coeliac sprue. IV. The response of the whole length
of the small bowel to a gluten-free diet.

Gastroenterology 47, 573 - 589, 1964

McNICHOLL, B.; EGAN, B.:

Jejunal biopsy in coeliac disease.

Chir. Pediat. 7, 544 - 552, 1968

McPHERSON, J. R., SHORTER, R. G.:

Intestinal lesions associated with triparanol. A clinical an
experimental study.

Amer. J. dig. Dis. 10, 1024 - 1033, 1965

McPHERSON, J. R., SUMMERSKILL, W. H. J.:

An acute malabsorption syndrome with reversible mucosal atrophy.

Gastroenterology 44, 900 - 904, 1963

OTTO, H. F.:

Über Beobachtungen zum kompletten Paneth-Zell-Schwund bei idio-
pathischer Steatorrhoe.

Beitr. Path. 143, 378 - 389, 1971

PINK, I. J., CREAMER, B.:

Response to a gluten-free diet of patients with the coeliac
syndrome.

Lancet I. 300 - 304, 1967

PINK, CROFT, D. N., CREAMER, B.:

Cell loss from intestinal mucosa: A morphological study.

Gut 11, 217 - 222, 1970

RICHARDSON, K. C.; JANETT, L.; FINKE, E. H.:

Embedding in epoxy resins for ultrathin sectioning in electron
microscopy.

Stain Technol. 35, 313 - 323, 1960

RIECKEN, E. O.:

Die normale Dünndarmschleimhaut und ihre Veränderungen bei der
einheimischen Sprue.

Dtsch. med. Wschr. 95, 2295 - 3203, 1970a

RIECKEN, E. O.:

Vergleichende bioptische Untersuchungen zur formalen Pathogenese der Dünndarmschleimhautveränderungen bei der einheimischen Sprue. Klin. Wschr. 48, 1216 - 1225, 1970 b

RIECKEN, E. O., STEWART, J. S., BOOTH, C. C., PEARSE, A. G. E.:

A histochemical study on the role of lysosomal enzymes in idiopathic steatorrhoea before and during a gluten-free diet.

Gut 7, 317 - 332. 1966

ROY-CHOUDHURY, D.; COOKE, W. T. et al.:

Jejunal biopsy, criteria and significance.

Scand. J. Gastroent. 1, 57 - 74, 1966

ROYER, M., MAZURE, P. A.:

Revue des travaux argentins de gastroentérologie.

Gastroenterologia (Basel) 83, 295 - 311, 1955

RUBIN, C. E., BRANDBORG, L. L., PHELPS, P. C., TAYLOR, H. C.:

Studies on coeliac disease. I. The apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in coeliac disease and idiopathic sprue.

Gastroenterology 38, 28 - 49, 1960 a

RUBIN, C. E., BRANDBORG, L. L., PHELPS, P. C., TAYLOR, H.C.,

MURRAY, C. V., STEMLER, R., HOWRY, G., VOLWILER, W.:

Studies on coeliac disease. II. The apparent irreversibility of the proximal intestinal pathology in coeliac disease.

Gastroenterology 38, 517 - 535, 1960 b

SHELDON, W.:

Coeliac disease.

Pediatrics 23, 132 - 145, 1959

SHINER, Margot:

The dynamic morphology of the normal and abnormal small intestinal mucosa of man.

Mod. Probl. Pediat. 11, 5 - 21, 1968

SHINER, MARGOT:

Feinstrukturelle Untersuchungen am Zottenepithel des menschlichen Dünndarms.

Internist 7, 217 - 223, 1966

SHINER, Margot:

Duodenal biopsy.

Lancet I, 17, 1956

SHORTER, R. G., MOERTEL, C. G., TITUS, J. L., REITEMEIER, R. J.:

Cell kinetics in the jejunum and rectum of man.

Amer. J. dig. Dis. 9, 760 - 763, 1964

TANNOCK, I.F.:

A comparison of the relative efficiencies of various metaphase arrest agents.

Exp. Cell Res. 47, 345 - 356, 1965

TOWNLEY, R. R. W., CASS, M. H., ANDERSON, C. M.:

Small mucosal patterns of celiac disease and idiopathic steatorrhea seen in other situations.

Gut 5, 51 - 55, 1964

TRIER, J. S.:

Diagnostic value of peroral biopsy of the proximal small intestine.

New Engl.J. Med.: 285, 1470 - 1473, 1971

TRIER, J. S., BROWNING, Th. H.:

Epithelial cell renewal in cultured duodenal biopsies in celiac sprue.

New Engl. Med.: 283, 1245 - 1250, 1970

TUTTON, P. J. M.:

Mitteilung

Virchows Archiv, Abt. B, 16, 79, 1974

VISAKORPI, J. K.:

Definition of coeliac disease in children.

In: Hekkens, Pena, 'Coeliac disease', Leiden, Netherlands, Stenfert Kroese, 1974

VOGEL, A.:

Die Coeliakie des Kindes.

Med. Mschr. 26, 98 - 107, 1972

VOGEL, A.:

Vergleichende Untersuchungen zur Morphologie der Dünndarmschleimhaut bei verschiedenen Formen des Malabsorptionssyndroms sowie bei anderen Erkrankungen im Kindesalter.

Virchows Arch. Abt. A. Path. Anat. 352, 226 - 245, 1971

WARREN STROBER, M. D.:

The Pathogenesis of Gluten-Sensitive Enteropathy.

Ann. of Int. Medicine, 83, 242 - 256, 1975

WEINSTEIN, Wilfred, M.:

Latent celiac sprue.

Gastroenterology 66, 489 - 493, 1974

WIEBECKE, B., HEYBOWITZ, R., LÖHRS, U., EDER, M.:

Der Einfluß des Hungers auf die Proliferationskinetik der Dün- und Dickdarmschleimhaut der Maus.

Virchows Arch. Abt. B. Zellpath. 4, 164 - 175, 1969

WRIGHT, N.A., WATSON, A. J., MORLEY, A., APPLETON, D., MARKS, J.:

Cell kinetics in flat (avillous) mucosa of the human small intestine.

Gut 14, 701 - 710, 1973

WRIGHT, N. A., WATSON, A. J., MORLEY, A., APPLETON, D., MARKS, J., BELL, J. D.:

Cytokinetic diversity in the flat mucosa of coeliac disease.

Gut 14, 429, 1973 a

WRIGHT, N. A., MORLEY, A., APPLETON, D.:

The effect of Testosterone on cell proliferation and differentiation in the small bowel.

J. Endocr. 52, 161 - 175, 1972 a

WRIGHT, N. A., WATSON, A., MORLEY, A., APPLETON, D., MARKS, J.,
DOUGLAS, A.:

The cell cycle time in the flat (avillous) mucosa of the human
small intestine.

Gut 14, 603 - 606, 1972 b

WRIGHT, N. A., MORLEY, A., APPLETON, D.:

Variation in the duration of mitosis in the crypts of Lieberkühn
of the rat: A cytokinetic study using vincristine.

Cell Tis. Kinetics 5, 351 - 364, 1972 c

Allen beteiligten Mitarbeitern des Pathologischen
Instituts, insbesondere aber Herrn Privatdozent
U. Löhrs, sei für seine Geduld und Beratung herzlich
gedankt.

LEBENS LAUF

Am 13. Mai 1950 wurde ich, Franz Dittmann, als Sohn der Eheleute Dr. Klaus Dittmann und Frau Liselotte, geb. Stölting, in München in Oberfranken geboren.

Besuch der Clemens-August-Volksschule in Bonn am Rhein von 1956 bis 1961. Anschließend Besuch des Friedrich-Ebert-Gymnasiums in Bonn, wo ich am 12. Juni 1969 die Reifeprüfung ablegte. Im Sommersemester 1970 nahm ich an der Ludwig-Maximilian-Universität München das Studium der Humanmedizin auf. Im Sommersemester 1972 bestand ich das Physikum. Am 11. April 1975 heiratete ich in München die Semester- und Fachkollegin Marlies Bergmeier. Das Staatsexamen legte ich am 11. Juni 1976 an der oben genannten Universität ab. Seitdem Tätigkeit als Medizinalassistent an der IV. Medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Harlaching vom 1. Oktober 1976 bis 31. Januar 1977, sowie an der chirurgischen Abteilung dieses Hauses vom 1. März bis 30. Juni 1977. Seit 1. Juli 1977 befinde ich mich an der Kinderabteilung des Städtischen Krankenhauses München-Harlaching als Medizinalassistent.

Franz Dittmann

